UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales

Année - 1971 Thèse N° 146

L'Aspergillose broncho-pulmonaire en Aquitaine

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Mercredi 30 Juin 1971

par Bernard BASTIN
Diplômé de Médecine Tropicale
Attaché Assistant au Laboratoire de Zoologie et Parasitologie
né le 16 Décembre 1941 à LIBOURNE (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. MANDOUL, Professeur . . . . . Président

M. R. PAUTRIZEL, Professeur . . . . . Juges

M. P. FRÉOUR, Professeur . . . . . Juges

M. R. TESSIER, Professeur . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91-12-58 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0037

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales

Année - 1971 Thèse N° 146

L'Aspergillose broncho-pulmonaire en Aquitaine

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le Mercredi 30 Juin 1971

par Bernard BASTIN
Diplômé de Médecine Tropicale
Attaché Assistant au Laboratoire de Zoologie et Parasitologie
né le 16 Décembre 1941 à LIBOURNE (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. MANDOUL, Professeur . . . . . Président

M. R. PAUTRIZEL, Professeur . . . . . Juges
M. P. FRÉOUR, Professeur . . . . . Juges
M. R. TESSIER, Professeur . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91-12-59 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

le Docteur A. BASTIN,

dont le souvenir, plus que dans ma mémoire d'enfant, demeure en ceux qu'il a soignés.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

dont l'exemple restera gravé dans mon coeur et me soutiendra aux heures difficiles de l'existence.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS et A TOUS MES AMIS

A TOUTE L'EQUIPE DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE

et en particulier :

A Monsieur le Docteur C. MOULINIER

A Monsieur le Docteur M. LAHOURCADE

dont les conseils avisés nous ont été d'un précieux recours.

A Monsieur le Professeur J. BIGUET

qui a eu la bienveillance de nous accueillir dans son Laboratoire de la Faculté de Lille et de nous initier aux techniques très particulières de l'immuno-électrophorèse.

A TOUS LES MEDECINS

qui ont bien voulu nous confier le sérum de leurs malades et nous communiquer leurs observations.

et en particulier :

A Monsieur le Docteur P. TARDIEU

Médecin-Chef du Sanatorium Médico-Chirurgical de Cambo

et à ses collaborateurs

qui ont fait preuve à notre égard, lors de notre visite dans leur établissement, d'une extrême disponibilité.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. TESSIER

Professeur sans Chaire de Pneumo-phtisiologie
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre national du Mérite
Croix de Guerre 1939-1945
Chevalier des Palmes académiques

Monsieur le Professeur P. FREOUR

Professeur d'Hygiène et de Clinique de Pneumo-phtisiologie
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Membre de la Commission de la Tuberculose au Conseil supérieur d'Hygiène sociale
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Chevalier de l'Ordre national du Mérite
Officier des Palmes académiques
Chevalier de la Santé publique
Chevalier de l'Ordre national du Sénégal

Monsieur le Professeur R. PAUTRIZEL

Professeur d'Immunologie et Biologie parasitaire
Membre de l'Académie de Médecine
Biologiste des Hôpitaux. Docteur ès Sciences
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Officier de l'Ordre national du Mérite
Croix de Guerre 1939-1945
Officier des Palmes académiques
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Officier du Mérite Sénégalais

Qui nous ont fait bénéficier, durant nos études, de leur enseignement clair et précis, et qui, au terme de celles-ci, nous ont fait le très grand honneur d'accepter de juger ce travail, en lui accordant une attention critique dont nous apprécions l'autorité.
Qu'ils soient assurés de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. MANDOUL

Professeur de Zoologie et Parasitologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
(Parasitologie)
Chevalier de l'Ordre national du Mérite
Officier des Palmes académiques
Officier du Mérite sportif
Médaille de l'Instruction publique
Médaille d'Or de l'Education physique
et des Sports

Vous nous avez intégré dans votre équipe, et tout au long de notre séjour dans votre Laboratoire, vous n'avez cessé de nous manifester votre bienveillante attention; votre soutien, dans des circonstances pénibles, nous a été d'un précieux réconfort; nous en avons été très touché. Puis vous avez bien voulu nous témoigner votre confiance en nous inspirant cette thèse ; vous nous avez guidé dans sa réalisation et vous avez orienté nos recherches, nous prodiguant sans compter vos conseils, stimulant, par vos encouragements et par l'exemple de votre très grande connaissance, notre goût pour la recherche.

Il serait vain de tenter de vous exprimer, par de simples mots, tout ce que nous vous devons.

Puisse ce travail vous être un humble témoignage de notre profonde reconnaissance, de notre déférente admiration et de notre respectueux attachement.

L'ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE

E N

A Q U I T A I N E

-###-

SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION 5

PREMIERE PARTIE

Chapitre I - Eléments de mycologie 9

I - Taxonomie 11

II - Caractères culturaux 12

III - Milieux de culture 16

IV - Principales espèces éventuellement pathogènes du genre *Aspergillus* MICHELI 1729 17
1. A. fumigatus 18
2. A. niger 21
3. A. nidulans 22
4. A. terreus 23
5. A. flavus 23

V - Pouvoir pathogène chez l'animal 24

Chapitre II - Données cliniques

I - Généralités 27
1. Mycoses 28
2. Allergie 30
3. Intoxication 31

II - Observations afférents aux recherches personnelles 33
1. Aspergillomes intracavitaires 35
2. Aspergillose bronchique allergisante 51
3. Aspergillose pleurale 58

Pages

DEUXIEME PARTIE

TRAVAIL PERSONNEL A LA LUMIERE DES DONNEES SCIENTIFIQUES DE L'ECOLE LILLOISE 73

Chapitre I - Le diagnostic mycologique et immunologique de l'aspergillose broncho-pulmonaire 75

I - Le diagnostic mycologique 76

1. Examen des expectorations 76
2. Examen des produits de broncho-aspiration 77
3. Culture sur milieux mycologiques 77

II - Réactions immunologiques. Rappel et historique 78

A) *Préparation des antigènes* 79
B) *Immun-sérums* 82
C) *Spécificité des réactions* 83

1. Les précipitations non spécifiques ... 83
a) Réactions croisées 83
b) Protéine C et substance X 88

2. Les critères de spécificité 89
a) Arcs majeurs des immuno-électrophorégrammes 89
b) Caractérisation d'activités enzymatiques 91
- activité chymotrypsique 91
- activité catalasique 92

III - Technique 93

1. Réaction de double diffusion 93
2. Immuno-électrophorèse 94
3. Révélation des activités enzymatiques 94
4. Coloration 96

IV - Résultats 96

V - Titrage des anticorps circulants 97

Pages

Chapitre II - Discussion et commentaires 99

I - Rappel des mécanismes de défense de l'appareil broncho-alvéolaire 100

II - Le terrain aspergillaire 102

III - L'âge 104

IV - Les antécédents 105

V - Les hémoptysies 107

VI - Mise en évidence de l'agent pathogène 110

VII - Signes radiologiques 110

VIII - Importance de l'immuno-électrophorèse 111

R E S U M E E T C O N C L U S I O N S 119

I N T R O D U C T I O N

Le sujet que nous allons traiter se veut, peut-être avec prétention,à la fois parasitologique, immunologique et clinique. L'ambition paraît grande, mais à la réalité ce sont trois chemins qu'il nous a fallu parcourir successivement pour atteindre le but que nous nous étions proposé : la réalisation à Bordeaux, du diagnostic immunologique de l'aspergillose broncho-pulmonaire.

Partant à l'origine vers cet objectif précis, nous avons dû, maintes fois, recourir aux données de la clinique; la maladie ne doit-elle pas être considérée comme une entité, avec tout son cortège de manifestations ? La collaboration du Laboratoire et de l'Hôpital, nous semble à cet égard contribuer heureusement au progrès dans la recherche, et en définitive, à la guérison du malade.

Il nous a fallu, dans un premier temps, étudier les techniques de l'immuno-électrophorèse appliquée au diagnostic de l'aspergillose. Cette étude se compliquait du fait qu'il fallait en outre préparer soi-même le matériel antigénique, et les immunsérums expérimentaux, soumis aux aléas d'un élevage de lapins lent et difficile. Cette longue et patiente expérimentation, dans le silence fécond des laboratoires, restera pour nous le souvenir le plus enthousiasmant de nos études.

Nous avons, au début, reçu un nombre restreint de sérums, que nos Maîtres des hôpitaux ont bien voulu nous confier. Mais très rapidement, nous avons dû faire face à une demande sans cesse croissante, et bientôt régionale ; nous avons ainsi prospecté en 1968 : 72 sérums, en 1969 : 106 sérums, et en 1970 : 580.

Nous pensons avoir été récompensé de nos efforts, puisque parallèlement nous pouvions établir le diagnostic positif d'aspergillose broncho-pulmonaire pour 11 patients en 1968, 15 en 1969 et 24 en 1970. Une enquête systématique réalisée auprès des divers établissements de cure de Cambo et auprès de celui de Clairvive, devait en outre nous permettre de découvrir quelques cas latents ignorés. Nous n'avons pas voulu rester confiné dans le cadre restreint de l'immunologie ; le biologiste, comme tout autre spécialiste, doit demeurer un clinicien, et considérer que les résultats de son analyse, si précis soient-ils, ne sont qu'un des aspects de la maladie dont il importe de connaître les autres éléments ; c'est donc dans cette optique que nous nous sommes intéressé à tous ces malades du point de vue clinique, et que nous avons suivi, dans la mesure du possible, l'évolution de leur affection.

Une étude complète et approfondie de l'aspergillose eût été hors de portée. Ce ne fut pas notre but. Les spécialistes de telle ou telle discipline voudront bien ne pas s'offenser d'un si rapide survol de leur domaine.

La thèse que nous présentons est en fait une synthèse de l'ensemble des travaux que nous avons réalisés depuis 1967, au Laboratoire de Monsieur le Professeur R. MANDOUL. Puissent ces considérations nous mériter l'aimable indulgence de nos Juges.

PREMIERE PARTIE

Chapitre I

ELEMENTS DE MYCOLOGIE

Les Aspergillus constituent un groupe de champignons filamenteux cosmopolites extrêmement répendus dans la nature, où ils vivent à l'état saprophyte ; environ 300 espèces ont été identifiées.

On les rencontre en particulier sur les matières organiques en décomposition : vieux cuirs, fourrage ou paille humide, fruits, graines de céréales, surtout en milieu humide et chaud ; ils disséminent partout dans le milieu ambiant leurs spores très légères qui flottent dans l'air et sont constamment inhalées ; FRANKLAND en aurait dénombré 500 par mètre cube dans l'atmosphère londonnienne; il nous semble toutefois que cette évaluation reflète mal la réalité, largement plus modeste selon la majorité des auteurs qui se sont intéressés à cette question.

I - TAXONOMIE.

Nous précisons tout d'abord la position systématique des Aspergillus parmi les champignons, dans le tableau I.

Champignons Supérieurs ou EUMYCETES

Classes :

Basidiomycètes	*Ascomycètes*	*Adelomycètes*
(reproduction par Basidiospores)	(ascospores) champ.sup.à thalle cloisonné : Septomycètes	ou : Hyphomycètes ou : Fungi imperfecti

Sous-classes :

Protoascomycètes	*Euascomycètes*
Type levures. Eléments libres globuleux, unicellulaires et bourgeonnants. Asques isolés et nus.	Type moisissures. Filamenteux, à hyphes cloisonnés, dont les asques sont protégés à l'intérieur d'un feutrage mycélien, le périthèce.

Ordres :

Gymnoascales	*Plectascales*	*Pyrenomycetales*
Périthèce lâche	Périthèce compact et totalement clos	Périthèce en forme de bouteille

Famille : *ASPERGILLACEES*

Nombreux genres dont : genre *ASPERGILLUS*

Tableau I

Le genre Aspergillus se situe ainsi dans les groupes taxonomiques suivants :

- classe des Ascomycètes,
- sous-classe des Euascomycètes,
- ordre des Plectascales,
- famille des Aspergillacées.

Les Ascomycètes sont par définition des champignons caractérisés par un processus de reproduction sexuelle aboutissant à l'élaboration d'asques ; or s'il est vrai que la plupart des espèces d'Aspergillus en produisent,certaines d'entre elles, et en particulier l'agent pathogène majeur *A. fumigatus*, n'en produisent pas. De nombreuses tentatives ont échoué, qui sollicitaient leur apparition en culture (vieillissement, repiquages successifs, etc...).

Il serait donc logique de classer ces espèces parmi les Adélomycètes, ou champignons imparfaits, classification d'ailleurs adoptée par quelques auteurs ; mais ce serait dissocier un groupe par ailleurs très homogène ; on admettra donc que tous les Aspergillus font partie des Ascomycètes.

Il n'en demeure pas moins vrai que,sur le plan pratique,on ne peut compter pour établir l'identité des diverses espèces pathogènes, après isolement et culture, que sur l'étude morphologique de l'appareil de fructification, générateur de conidies, spores résultant seulement d'un processus de multiplication asexuée.

II - CARACTERES CULTURAUX.

A - MACROSCOPIQUES.

Comme tous les Saprophytes, ces moisissures se développent facilement et rapidement "in vitro" sur les milieux usuels de culture des champignons microscopiques,tel le milieu d'isolement classique de Sabouraud. Cette ubiquité et cette rusticité en font des "contaminants" fréquents et gênants des milieux de cultures dans les laboratoires,et au même titre que les pollens, des pneumallergènes. Les

colonies sont duveteuses ou veloutées, planes ou finement plissées, plus ou moins extensives ; les fructifications leur donnent, en surface, une coloration qui apparaît en général dès le 2ème jour après l'ensemencement et qui est variable selon les espèces ; noir pour *A. niger*, brunâtre pour *A. terreus*, jaune pour *A. glaucus* ; en ce qui concerne *A. fumigatus*, le ton, toujours verdâtre, varie du vert foncé au brun vert.

Sur milieu liquide (Raulin, Sabouraud), il se produit un voile en surface, qui envahit toute la superficie du récipient, et s'épaissit jusqu'à devenir une véritable croûte de plusieurs millimètres.

Le milieu de culture, solide ou liquide, se teinte en vieillissant, au fur et à mesure que s'y accumulent les produits du métabolisme du champignon. Cette pigmentation, ici encore diffère selon les espèces, et selon la composition du milieu : brune, noire, verte, jaune, etc...

B - MICROSCOPIQUES.

L'examen microscopique montre que le mycélium ou thalle est constitué d'un ensemble de filaments ramifiés et cloisonnés, les hyphes, (Septomycètes). Leur paroi est formée de chitine, de cellulose, de callose, de pectine ; dans ces hyphes tubulaires se trouve le protoplasme, semé de noyaux.

On voit que les Aspergillus, comme tous les Septomycètes, n'ont pas une structure cellulaire, mais coenocytique.

Les filaments mesurent 2 à 4 microns de diamètre et plusieurs centaines de microns de long.

Rapidement, certaines de ces hyphes vont se différencier pour assurer la fonction de reproduction, produisant d'abord les appareils conidiens (multiplication asexuée), ensuite,éventuellement,les asques, éléments générateurs des spores sexuées (ascospores).

C - L'APPAREIL DE FRUCTIFICATION : MULTIPLICATION ET REPRODUCTION.

Les hyphes qui vont élaborer l'appareil de fructification se dressent perpendiculairement au milieu de culture, puis leur extrémité distale se renfle, pour former les têtes aspergillaires, dont l'aspect évoque une pomme d'arrosoir (éthymol. : aspergillus = goupillon) ; celles-ci portent, selon les espèces, une ou plusieurs rangées de petits articles en forme de quille ou de bouteille, les phialides (*) (Caractère taxonomique).

Les phialides produisent elles-mêmes les conidies, ou spores asexuelles ; celles-ci se forment à partir de l'extrémité rétrécie de la phialide, les unes à la suite des autres, en se repoussant de sorte qu'elles vont constituer une chaînette dans laquelle la conidie la plus ancienne se trouvera à l'extrémité libre ; les conidies entre elles sont solidarisées par une sorte de mucus.

Il s'édifie finalement des figures régulières d'allure géométriques, qui confèrent à ces appareils un aspect caractéristique non dépourvu d'une certaine esthétique.

Il peut exister également, comme nous l'avons dit précédemment, un mode de reproduction sexué, caractéristique du groupe des Ascomycètes : à l'abri d'un mycélium de protection, le périthèce, se différencient des organites spéciaux, les asques, véritables sacs fertiles au sein desquels la caryogamie de noyaux haploïdes (n chromosomes) aboutit à la constitution d'éléments nouveaux,dont les divisions ultérieures successives produisent finalement 4 à 8 ascospores. Les ascospores, comme les conidies, une fois libérées, seront chacune le point de départ d'un nouveau thalle.

(*) Les phialides sont appelées stérigmates par les auteurs anglo-saxons.

III - LES MILIEUX DE CULTURE.

"In vitro", l'on doit apporter au champignon les éléments chimiques facilement assimilables et les hydrates de carbone dont il a besoin.

Nous avons utilisé les milieux de culture suivants :

- La gélose de Sabouraud solide, en tubes inclinés.

Ce milieu d'isolement, très classique, contient du maltose (40 g pour 1000) ; on peut remplacer ce sucre par du glucose (20 g pour 1000) : la croissance des micro-organismes est alors plus rapide, mais les souches se conservent moins bien. C'est en particulier sur ce milieu (glucose) que sont ensemencées les expectorations dans lesquelles la présence d'Aspergillus est recherchée.

- Le milieu de Raulin.

Egalement très classique et chimiquement défini.

Sur ce milieu la croissance est extrêmement rapide, extensive, et luxuriante : le mycélium est épais et dense ; les fructifications sont très nombreuses.

- Le milieu de Czapek (*), moins connu que les précédents ; la plupart des espèces d'Aspergillus y présentent

(*) Milieu de Czapek - formule.

Eau distillée	*1 000 ml*
Nitrate de sodium	*3 g*
Phosphate dipotassique	*1 g*
Chlorure de potassium	*0,5 g*
Sulfate de magnésium	*0,5 g*
Sulfate ferreux	*0,01g*
Saccharose	*30 g*
Gélose	*15 g*

une croissance modérée, mais si le développement du mycélium et des fructifications y est réduit, l'identification n'en est que plus facile.

Pour cette raison, c'est ce milieu que nous avons réservé à l'étude morphologique de nos souches.

Nous avons enfin employé le milieu de Sabouraud liquide glucosé (formule classique sans gélose).La croissance des Aspergillus y est satisfaisante. Ce liquide, de formule très simple, ne contient pas de sels minéraux. Il a été retenu de ce fait pour la culture des souches qui nous ont servi à la préparation de nos antigènes.

TEMPERATURE.

Tous les Aspergillus se développent à la température ambiante ; ce fait explique leur multitude et leur ubiquité dans le milieu extérieur.

Cependant quelques espèces se montrent plus thermophiles, et ont une croissance bien plus remarquable à 37°. C'est le cas en particulier d'*A. nidulans*, et surtout d'*A. fumigatus*, capable de pousser jusqu'à 45°. Nous comprenons ainsi l'une des raisons pour lesquelles celui-ci sera l'agent presque exclusif des aspergilloses bronchopulmonaires.

IV - LES PRINCIPALES ESPECES PATHOGENES DU GENRE Aspergillus MICHELI 1729 (*)

Nous limiterons cette étude aux espèces susceptibles d'exercer sur l'homme une action pathogène pulmonaire ou autre ; ce sont celles d'ailleurs qui ont servi à notre expérimentation.

(*) Données contrôlées sur l'ouvrage de THOM et RAPER (150).

1 - Aspergillus fumigatus FRESENIUS 1850.

Un certain nombre de dénominations tendent à identifier des espèces dans lesquelles certains auteurs,s'appuyant sur des variations souvent minimes, ont voulu voir des entités propres. En fait, il n'est pas possible de les dissocier du groupe *Aspergillus fumigatus*. Pour mémoire, nous citerons quelques synonymies : *A. aviarius* PECK 1890 ; *A. pulmonum hominis* WELCKER 1857 ; *A. nigrescens* ROBIN 1853 etc...

- *Caractères macroscopiques* (Milieu de Czapek) :

Les colonies sont très extensives, revêtant un aspect velouté, parfois floconneux ; d'abord blanches,durant 1 ou 2 jours au plus, elles se colorent très rapidement en vert, lorsque se développent les têtes conidiennes, puis en gris bleuâtre ou glauque. En vieillissant, certaines colonies deviennent brun sombre fuligineux.

Le revers des colonies est tantôt blanchâtre,tantôt jaune brun avec toutes les colorations intermédiaires. Le milieu de culture conserve sa couleur d'origine, ou se teinte en brun ocre lorsque les cultures sont âgées. Les milieux liquides prennent une couleur Porto, qui fonce au fur et à mesure que les souches vieillissent.

- *Caractères microscopiques* :

- Mycélium filamenteux, de 2 à 3 µ de diamètre.

- Têtes conidiennes en forme de colonnes compactes et denses de dimensions variables,et pouvant atteindre 400 µ de hauteur et 50 µ de large pour certaines souches ; elles sont en général plus petites et même parfois très réduites.

- Conidiophores assez courts de 300 µ environ, pouvant atteindre 500 µ , sur 5 à 8 µ de large, en général plus ou moins colorés en vert, surtout dans leur partie supérieure, où ils s'élargissent progressivement pour former un renflement de 20 à 30 µ de diamètre, sur lequel les phialides s'insèrent sur la moitié supérieure seulement.

- Phialides en une seule rangée, colorées, elliptiques, et mesurant de 5 à 10 µ sur 2 à 3 µ ; à partir de leur point d'implantation sur la vésicule, elles prennent une orientation qui est en gros parallèle à l'axe du conidiophore.

- Conidies vert sombre, arrondies et échinulées, de 2 à 3 µ de diamètre, et disposées en files parallèles.

- On ne trouve ni périthèces, ni même ébauche de périthèces (sclérotes).

Aspergillus fumigatus se développe bien sur tous les milieux que nous avons employés, et donne des cultures eutrophiques à 37°.

Morphologie "in vivo" :

Les caractères morphologiques des Aspergillus "in vivo" dépendent en partie des conditions dans lesquelles ils ont pu se développer (aspergillose broncho-pulmonaire diffuse ; aspergillome intra-cavitaire).

C'est la raison pour laquelle nous étudierons succinctement ces caractères dans le chapître de la pathologie.

Au cours de nos recherches, nous avons fréquemment observé sur milieu de Czapek des Aspergillus du groupe fumigatus, isolés d'aspergillomes, et ayant prouvé immunologiquement leur appartenance à ce groupe, mais qui présentaient quelques modifications par rapport aux formes typiques. Ces variations portent essentiellement sur la morphologie des têtes conidiennes qui sont souvent subsphériques, la hauteur de la colonne conidienne étant de l'ordre de 50 à 70 µ (arrêt ou ralentissement de la fructification ?). En périphérie des cultures cependant, un certain nombre d'entre elles présentaient l'aspect classique de colonnes beaucoup plus hautes.

Pour RAPER et FENNELL (133), les souches isolées de tissus humains ou animaux, alors qu'elles ont tendance à avoir une croissance caractéristique sur malt-agar, présentent fréquemment sur milieu de Czapek de telles modifications : des variations peuvent intéresser la forme des conidiophores, souvent rameux, ainsi que les phialides,qui

sont quelquefois allongées et septées (souches atypiques Groen, Geel et Beige).

Si les souches typiques du groupe fumigatus présentent des têtes conidiennes en forme de colonnes,l'absence de ce caractère morphologique,chez les souches provenant de tissus humains surtout,ne nous semble pas suffisante pour éliminer un Aspergillus de ce groupe, dans la mesure où il lui appartient immunologiquement.

Cependant, nous n'avons sélectionné, pour la préparation de nos antigènes, que des souches qui présentaient l'aspect typique sur milieu de Czapek.

A. fischeri WEHMER 1907.

D'après la classification de THOM et RAPER, *A. fischeri* représenterait la forme ascosporée d'*A. fumigatus* La parenté immunologique est proche également, puisque BIGUET et Coll. ont mis en évidence une douzaine de fractions antigéniques communes avec ce dernier (26). Cependant, pour ces auteurs, "le patrimoine antigénique partagé par les deux espèces semble insuffisant pour justifier une parenté aussi étroite".

A. fischeri n'est pas cité dans la littérature comme agent pathogène possible pour l'homme.

2 - *Aspergillus niger* TIEGHEM 1867.

- *Caractères macroscopiques* (milieu de Czapek) :

Colonies se développant assez lentement, avec un mycélium moyennement abondant ; incolores ou teintées de jaune au début, elles deviennent brun-noir ou noir franc lorsqu'apparaissent les têtes conidiennes, qui sont volumineuses et visibles à l'oeil nu ; le revers est incolore ou olivâtre.

- *Caractères microscopiques* :

Les dimensions des différents éléments peuvent donner lieu à des variations selon la température et le milieu.

- Mycélium incolore de 3 µ de large environ.

- Conidiophores peu abondants en général,dressés, rigides, de dimensions extrêmement variables, pouvant aller de 200 à 400 µ sur 30 à 40 µ jusqu'à 5 ou 6 mm de long pour les plus grands, bruns foncés à l'extrémité, qui se renfle en une tête sphérique, de 60 à 80 µ de diamètre, couverte de phialides sur toute sa surface ; ces dernières sont orientées dans toutes les directions de l'espace,comme des rayons de roue.

Les têtes conidiennes d'*A. niger* présentent une double rangée de phialides : les phialides primaires de 30-50 µ de hauteur sur 8-11 µ de largeur, quelquefois septées,portent chacune 3 ou 4 phialides secondaires d'environ 10 µ sur 6 µ , en forme de bouteille ou de fuseau ; les conidies en chaînettes, de couleur brun noir, globuleuses, hérissées de spicules ou grossièrement bosselées, mesurent de 3 à 6 µ de diamètre. Pas d'asques,pas d'ascospores.

3 - Aspergillus nidulans EIDAM 1884.

- *Caractères macroscopiques* (milieu de Czapek) :

Colonies extensives, vert foncé. Revers de la culture allant du violacé pendant la période de croissance, à des teintes très foncées ultérieurement.

- *Caractères microscopiques* :

- Têtes conidiennes vert foncé le plus souvent, en forme de colonnes courtes, portant 2 rangées de phialides.

- Conidiophores en général courts (moins de 200 µ).

- Périthèces présents sur la plupart des cultures.

Parfois, des filaments porteurs de corps globuleux à parois épaisses, dits "cellules en noisette" et désignés par EIDAM sous le nom de "Hülle-cells", constituent une couverture irrégulière des périthèces.

- Ascospores violacées et caractérisées par des bandes équatoriales prenant parfois l'aspect d'ailerons.

4 - Aspergillus terreus THORN 1916.

- *Caractères macroscopiques* (milieu de Czapek) :

Les colonies se développent assez rapidement ; elles sont extensives, plates ou à sillons radiés, veloutées, parfois floconneuses au centre, de teinte cannelle, et produisent en surface des gouttelettes d'un exsudat ambré. Revers jaune foncé ou brun.

- *Caractères microscopiques* :

- Têtes conidiennes en forme de colonnes longues et régulières, de 150 à 500 µ sur 30 à 50 µ.

- Conidiophores plus ou moins flexueux, lisses, incolores, de 150 à 250 µ sur 4,5 à 6 µ.

- Vésicules hémisphériques de 10 à 16 µ de large.

- Phialides en 2 rangs (de 5 à 7 µ sur 2 à 2,5 µ et de 5,5 à 7,5 µ sur 1,5 à 2 µ), insérées seulement sur la partie supérieure des vésicules.

- Conidies globuleuses ou légèrement elliptiques, lisses et mesurant 2 µ à 2,5 µ de diamètre.

5 - Aspergillus flavus LINK 1809.

- *Caractères macroscopiques* (milieu de Czapek) :

Colonies duveteuses, extensives, de couleur jaune d'or, quelquefois vert olive.

- *Caractères microscopiques* :

Mycélium incolore ; conidiophores incolores, en général mamelonnés, pouvant atteindre plusieurs millimètres de long (le plus souvent 1 mm sur 7 à 10 µ) quelquefois ramifiés. Têtes conidiennes subsphériques, parfois en forme de colonnes courtes désunies, jaunâtres à brunes, de dimensions variables entre 50 et 100 µ de large.

Phialides de 10 à 15 µ, sur 3,5 µ recouvrant la presque totalité de la tête, tantôt en une seule rangée, tantôt en deux, dans la même culture ou bien sur une même tête.

Conidies jaunes brunâtres, globuleuses, à paroi finement mamelonnée, de taille variable dans la même culture (5 à 7 µ).

Périthèces brunâtres à noirs, de 700 µ ; tuberculiformes, stériles, véritables sclérotes. Il existe parfois des conidiophores non vésiculeux, latéraux ou terminaux naissant isolément, et porteurs de chaînettes de conidies. Cette grande diversité dans la forme des têtes contribue à leur donner un aspect hirsute et désordonné.

Dans ce groupe, certaines espèces ont la propriété de produire des substances cancérigènes, les aflatoxines, dont le rôle a été soupçonné dans la genèse du cancer primitif du foie chez l'Africain.

V - POUVOIR PATHOGENE CHEZ L'ANIMAL.

Qu'il nous soit permis de rappeler que certains animaux, en particulier les oiseaux d'élevage, poulets,dindons, pigeons, ou sauvages, et notamment les oiseaux aquatiques en captivité (pingouins), paient à l'aspergillose un très lourd tribut ; on se souvient en effet que MAYER décrivit en 1815 une pneumopathie aspergillaire chez le geai, et que des affections semblables furent signalées chez d'autres oiseaux par GEYGER en 1816, HENSIGUER en 1821, DELONCHAMPS en 1841 et ROBIN en 1852. Chez les bovins,l'aspergillose pulmonaire est bien connue des vétérinaires,ainsi que l'infection utérine aspergillaire, qui provoque l'avortement (*).

(*) *Dans une étude récente, nous avons pu mettre en évidence des anticorps spécifiques d'A. fumigatus dans de nombreux sérum de vaches ayant avorté (2 à 6 précipitines), alors que cette recherche s'est presque toujours avérée négative chez les témoins.*

Sur le plan expérimental, l'injection par voie intraveineuse d'une suspension de spores d'*A. fumigatus* au lapin entraîne sa mort en quelques jours, avec des lésions viscérales disséminées, et en particulier des micro-abcès au niveau des reins, du cerveau et du poumon. Les rétrocultures à partir de ces organes sont positives.

Rats et cobayes, en revanche, se montrent réfractaires.

Chapitre II

DONNEES CLINIQUES

I - GENERALITES.

Si le genre Aspergillus comprend un très grand nombre d'espèces, il faut bien reconnaître que la majorité d'entre elles ne se manifestent jamais chez l'homme ; et si l'on ne tient pas compte de cas dont la littérature a pu faire état de façon tout à fait exceptionnelle et éphémère, 4 ou 5 espèces à peine semblent douées d'une certaine aptitude pathogène vis-à-vis des vertébrés (oiseaux, mammifères) et de l'homme. En effet, celles-ci passent volontiers de l'état saprophytique à l'état parasitaire.

Précisons que, parmi elles, *A. fumigatus* joue un rôle prépondérant sur le plan de la pathologie humaine. On peut citer ensuite *A. nidulans*, *A. niger* et *A. terreus*, qui sont beaucoup plus rarement incriminés ; mentionnons, en outre, *A. flavus* dont les toxines ont fait l'objet d'études récentes en cancérologie.

La contamination, d'origine tellurique, s'opère, sauf exception par inhalation ; cependant, la porte d'entrée peut être exceptionnellement digestive ou transcutanée. Ainsi, compte tenu de l'ubiquité de cet agent pathogène, chacun d'entre nous est quotidiennement contaminé par des centaines de spores, qui seront éliminées au fur et à mesure, ou neutralisées. Mais si une affection antérieure a créé un terrain

favorable ne serait-ce qu'en affaiblissant les défenses de l'individu, si le drainage bronchique est insuffisant, le conflit s'engage entre l'agresseur et son hôte, et la maladie va affecter selon l'équilibre des forces en présence, une allure aiguë ou bien chronique. C'est ainsi que l'atteinte aspergillaire nous apparaît le plus souvent comme constituant un épiphénomène et c'est le cas pour bien d'autres mycoses d'ailleurs.

D'une manière générale, les champignons du genre Aspergillus peuvent déterminer chez l'homme trois types de manifestations :

- mycoses, de loin les plus fréquentes,
- allergies,
- intoxications.

A - LES MYCOSES.

Les manifestations cliniques qui relèvent d'étiologie aspergillaire peuvent intéresser soit les plans superficiels (peau (35) et muqueuses), soit l'intimité des tissus des différents organes. Leur évolution aiguë est en fait une éventualité rare ; elle présuppose un fléchissement notoire des défenses de l'organisme, quelles qu'en soient les causes, ou encore une contamination massive ; il s'agit là, d'ailleurs, d'une caractéristique habituelle aux mycoses. Aussi bien est-ce sur un mode chronique qu'évoluent le plus souvent ces affections ; elles s'installent insidieusement, et peuvent même demeurer sans expression clinique plus ou moins longtemps.

La littérature fait état d'atteintes aspergillaires du conduit auditif externe (MEYER, 1844 ; SIEBERMANN) ; à vrai dire, il s'agit, d'une infection secondaire à un état catarrhal et le développement plus ou moins important du champignon s'effectue à la faveur de l'exsudation ; la présence surajoutée du microorganisme augmente la réaction inflammatoire locale avec production de croûtes, desquamation intense et gêne de l'audition ; le nettoyage mécanique et l'utilisation judicieuse d'antiseptiques assurent en général une guérison rapide.

Des localisations oculaires, surtout cornéennes, ont parfois été signalées ; elles paraissent être consécutives à un traumatisme de l'oeil par des végétaux ou de la terre,et peuvent entraîner des ulcérations aboutissant finalement à des leucomes cicatriciels.

Des atteintes sinusiennes et parfois orbitaires sont aussi connues : elles peuvent être à l'origine d'une aspergillose cérébrale susceptible de provoquer un processus redoutable d'aspergillose généralisée par voie hématogène, de connaissance plus récente,et qui paraît favorisée par l'antibiothérapie et la corticothérapie prolongées.Son évolution est rapide et inexorable (LAHOURCADE, 82).

En outre, s'il a été établi qu'*A. bouffardi* décrit par E. BRUMPT, en 1906, dans un mycétome africain à grains noirs est en réalité un Adélomycète du genre Madurella (133) il est en revanche certain qu'*A. nidulans*, peut être éventuellement responsable du développement d'un mycétome à grains blancs (Ch. NICOLLE et PINOY, 1906) et *A. amstelodami* d'un mycétome à grains noirs (DA FONSECA, 1930), affections qui entrent dans le cadre des Maduromycoses. On sait que ces tumeurs mycosiques chroniques des climats secs tropicaux relèvent d'agents étiologiques divers introduits accidentellement dans l'organisme à partir du milieu extérieur par voie transcutanée ; il s'agit tantôt d'Actinomycètes, tantôt de champignons véritables ; ce sont ces derniers qui sont en cause dans les Maduromycoses, localisées en règle au membre inférieur,et dont l'expression clinique est le syndrome "pied de Madura".

Rappelons encore que l'éventualité des onychomycoses aspergillaires a été niée, en particulier par LANGERON; en effet, "in vitro", les Aspergillus, contrairement aux Dermatophytes, semblent incapables d'attaquer la kératine. BERESTON et WARING cependant en rapportent 6 cas apparemment indiscutables (12).

En fait, l'importance médicale majeure des atteintes aspergillaires réside dans les manifestations bronchopulmonaires, en rapport avec le mode de contamination le plus habituel, l'inhalation. Depuis 1968, nous avons eu la possibilité d'identifier un certain nombre de ces manifestations, bien plus fréquentes aujourd'hui que naguère, ce qui a motivé le choix de ce travail.

B - ALLERGIE.

Comme beaucoup d'autres allergènes, les champignons du genre Aspergillus peuvent déterminer des phénomènes de sensibilisation qui auront pour conséquence la formation par l'organisme de réagines et de précipitines, et qui se manifesteront par des réactions allergiques locales ou générales.

C'est ainsi que l'on observe des rhinites, des conjonctivites, du coryza, comme on les rencontre dans la pollinose, mais également de l'asthme bronchique, décrit pour la première fois par STORM VAN LEEUWEN, en 1925.

Cette dernière forme, qui nous intéresse tout particulièrement malgré sa fréquence moindre parmi les manifestations de l'aspergillose broncho-pulmonaire, peut revêtir différents aspects, et l'on peut distinguer :

- *L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique* dans laquelle il y a parasitisme, le plus souvent chez des sujets ayant présenté antérieurement diverses manifestations atopiques (2) ; la mycose détermine alors l'allergie. Du point de vue sérologique, on observera ici l'existence simultanée de précipitines et de réagines, les premières révélées par l'immuno-électrophorèse, les secondes par les tests cutanés. Ces derniers donneront lieu à une réaction immédiate (réagines) suivie d'une réaction semi-retardée (précipitines).

- *L'asthme aspergillaire* dans lequel, sans qu'il y ait parasitisme, les spores du champignon, inhalées de façon massive ou prolongée,se comportent comme un pneumallergène, agissant par un processus analogue au pollen dans le rhume des foins (167) ; dans ce cas, la prospection immunologique décèlera seulement des réactions cutanées immédiates de type réaginique.

Ainsi, sur le plan pathogène, les manifestations aiguës de la sensibilisation aspergillaire seraient sous la dépendance d'une part d'une allergie exogène par inhalation (asthme aspergillaire), et d'autre part d'une allergie endogène (aspergillose allergique) ; dans ce dernier cas,

ces manifestations témoigneraient, au sein du parenchyme pulmonaire, d'un processus inflammatoire local suscité à la fois par les réactions immédiates dues aux réagines,et par la présence de précipitines (phénomène d'Arthus). Certaines de nos observations présentées plus loin font état de ces faits.

C - INTOXICATION (152, 153).

Conséquence de l'ingestion d'aliments contenant des métabolites toxiques du champignon, l'intoxication par des moisissures du genre Aspergillus a d'abord été reconnue chez l'animal. NINARD et HINTERMANN en 1946, rapportent l'intoxication massive qui sévit au Maroc dans les élevages de porcs nourris à partir de différentes espèces de tourteaux ; ils constatent, à l'autopsie, des lésions hépatiques hémorragiques et nécrosantes. Puis, en 1960, c'est au tour des chercheurs anglais de s'émouvoir d'une épizootie comparable,qui décime les élevages de dindes dont l'alimentation est à base de tourteaux d'arachides ; ils font les mêmes constatations que leurs prédécesseurs du point de vue anatomo-pathologique, et nomment cette affection la "Turkey X disease".

CARNAGHAN ensuite constate que l'intoxication lente par ces produits entraîne chez le caneton l'apparition de tumeurs hépatiques. Enfin, SARGEANT et Coll. identifient les aflatoxines B1, B2, G1 et G2, qu'ils extraient de *A. flavus*, et dont WOGAN établit la DL 50 chez le caneton (18γ pour l'aflatoxine B1).

Aussi bien une lourde suspicion pèse-t-elle de plus en plus sur *A. flavus* en ce qui concerne le rôle qu'il pourrait jouer dans l'étiologie du cancer primitif du foie chez l'Africain.

xxxx

ASPERGILLOSE BRONCHO-PLEURO-PULMONAIRE EN AQUITAINE

DOSSIER CLINIQUE

L'aspergillose sous toutes ses formes constitue actuellement un risque réel pour certains malades atteints d'affections broncho-pleuro-pulmonaires en général,et pour le tuberculeux ancien en particulier ; il nous a semblé qu'il fallait, en fait, la reconsidérer dans son ensemble et dans ses rapports avec les maladies qu'elle complique, qu'elle accompagne,ou qu'elle crée. Ce sera l'un des objectifs de notre thèse.

Du fait de la ressemblance de beaucoup d'observations, nous ne présenterons "in extenso" que les plus caractéristiques, et nous ne donnerons des autres qu'un bref résumé.

Nous distinguerons deux formes d'aspergillose selon le mode de développement du champignon :

- développement en nappe : aspergillose bronchique ou pleurale ;
- développement en masse : aspergillome intracavitaire ;

et trois formes selon la localisation du parasite :

- l'aspergillose intracavitaire broncho-pulmonaire ;
- l'aspergillose bronchique ;
- l'aspergillose et les aspergillomes pleuraux.

Nous avons pu rassembler un certain nombre d'observations qui illustrent chacun de ces aspects ; nous n'aborderons pas le sujet de l'asthme aspergillaire qui n'est pas une mycose.

****

ASPERGILLOSE INTRACAVITAIRE

Du point de vue mycologique, l'aspergillome typique se présente sous l'aspect d'une masse arrondie et bosselée, véritablement moulée dans la cavité qui l'héberge, et qui peut atteindre la taille d'un oeuf de poule ; sa surface est grenue et sa coloration brunâtre (truffe aspergillaire) ; sa consistance, sèche et friable, rappelle celle de l'étoupe ; il est constitué d'un enchevêtrement de filaments mycéliens, comportant éventuellement des fructifications.

A partir de la ou des spores initiales, sa croissance est centrifuge et irrégulière, se traduisant par un aspect stratifié en coupe (pl.hors texte); mais on sait également qu'*A. fumigatus* peut tapisser les parois d'une cavité pulmonaire d'une véritable fausse membrane (formes de début ?) ; l'expression radiologique en est alors l'épaississement des parois de cette cavité.

xxxx

OBSERVATION N°1 -

Monsieur GRO... Albert, 56 ans, demeurant à Périgueux.

Antécédents :

- En 1962 : traumatisme thoracique ayant guéri apparemment sans séquelle.

- En 1967 : on découvre une tuberculose pulmonaire.

Histoire de la maladie :

Alors qu'il se trouve au Sanatorium de Clairvivre, pour le traitement de sa tuberculose, le malade fait une hémoptysie ; malgré le traitement, il persiste des anomalies

radiographiques du sommet droit, à type d'opacité polycyclique. On isole de son expectoration *Aspergillus fumigatus*, et le patient est envoyé au Centre Xavier Arnozan avec le diagnostic d'aspergillome, en vue d'une exérèse. Il entre dans le Service du Pr. LAUMONIER, le 28 avril 1969.

Bilan pré-opératoire :

Il s'agit d'un insuffisant respiratoire qui présente une expectoration quotidienne extrêmement sanglante. Du point de vue radiographique, les lésions destructives qui contiennent l'opacité sont situées à la fois dans le lobe supérieur et dans le Fowler droits.Cette opacité semble en effet, constituée de deux masses distinctes superposées, dont le diamètre total représente 8 cm. Il existe en outre, d'importantes bronchectasies à la base droite.

La circulation fonctionnelle est très nettement diminuée dans le poumon droit, dont la valeur respiratoire équivaut approximativement à 30 % de la valeur globale.

Cependant, l'épreuve de bloquage de la respiration est bien supportée.

L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est positive vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus* (11 arcs).

- NF : GR : 4 200 000
  GB : 6 800 dont 7 % d'éosinophiles.
- VS : 22/47.
- PO_2 : 57,2 mmHg et PCO_2 : 42,5 mmHg.
- Il n'y a pas de BK dans l'expectoration.

Le Pr. LAUMONIER pratique une pneumonectomie droite (30 mai 1969).

Il existe un très gros épaississement de la plèvre. Le décollement extrapleural ne peut éviter l'ouverture d'un foyer aspergillaire intéressant le segment dorsal supérieur et le Fowler, ni celle d'un foyer apical dans la paroi ; l'intervention est très hémorragique.

Examen de la pièce opératoire :

1) Mycologie :

A l'examen direct, il s'agit d'une masse fragmentée, composée exclusivement de gros filaments enchevêtrés; notre ensemencement isole *Aspergillus fumigatus*. Il s'agit donc d'un aspergillome vivant.

2) Anatomie pathologique :

- Coupe pratiquée au niveau de la paroi : celle-ci est extrêmement fibreuse, et comporte quelques formations lymphoïdes enserrant des formations bronchiques. La partie la plus interne comporte un tissu de granulations avec vaisseaux très congestifs et infiltration inflammatoire par des plasmocytes.

- Une coupe intéressant le parenchyme pulmonaire montre des lésions de pneumonie réticulée atrophique ou hypertrophique selon les zones. Pas de lésion tuberculeuse évolutive, ni dans la paroi, ni dans le parenchyme.

Evolution :

Dix jours après l'opération, l'immuno-électrophorèse ne révèle plus que 6 fractions.

Malheureusement, les suites opératoires sont difficiles ; le poumon résiduel va s'encombrer progressivement tandis que s'installe une insuffisance respiratoire qui entraînera le décès, après plusieurs séances d'intubation et de ventilation assistée.

Remarques :

1) Nous constatons la très grande évolutivité de cet aspergillome volumineux, constitué de deux masses ayant envahi chacune leur foyer propre. Le malade est en effet, opéré 18 mois seulement après le début de sa tuberculose ; cette dernière a été traitée avec succès semble-t-il puisque l'expectoration est abacillaire au moment de l'opération.

2) En ce qui concerne les résultats de l'immuno-électrophorèse, nous remarquons que 10 jours après l'intervention, le nombre d'arcs révélés est passé de 11 à 6. En outre, les fractions restantes ont très nettement diminué d'intensité. Une baisse aussi rapide de l'immunisation ne nous semble pas liée exclusivement à l'ablation de l'aspergillome ; en effet, l'exérèse a été très hémorragique, et le malade a reçu dans les jours suivants huit flacons de sang.

****

OBSERVATION N°2 -

Madame BER..., 48 ans.

Antécédents :

Mars 1966 : tuberculose pulmonaire, qui va progressivement détruire en totalité le lobe supérieur droit, y laissant une énorme caverne.

Histoire de la maladie :

Juin 1968 : à l'intérieur de cette caverne se développe une formation polycyclique évoquant un aspergillome (Dr. NICOLAS).

La malade entre dans le Service du Pr. LAUMONIER pour exérèse.

Bilan biologique pré-opératoire :

Immuno-électrophorèse positive : 12 arcs (Bordeaux).

Ensemencement des crachats : pas de BK. Développement d'une culture d'*Aspergillus fumigatus*.

L'intervention a lieu le 20 août 1968 (Pr. COURAUD), il s'agit d'un volumineux aspergillome, largement térébrant dans le dôme thoracique et dans la paroi. Devant l'existence de gros nodules fibreux qui parsèment tout le poumon, on pratique une pneumonectomie. Deux semaines plus tard, sera réalisé un temps complémentaire de thoracoplastie.

Histo-pathologie :

La paroi de la cavité qui héberge l'aspergillome est tapissée par une bande fibrineuse ou nécrotique,comportant quelques éléments inflammatoires. On remarque des images d'adénomatose bronchiolaire. Il n'y a pas de lésion tuberculeuse évolutive.

Les suites opératoires sont satisfaisantes, et la malade part en convalescence.

Cependant, en décembre 1968, apparaît une dyspnée par compression de la partie moyenne de la bronche souche gauche sur les cavités cardiaques,à l'occasion du déplacement médiastinal consécutif à l'exérèse. Il s'y surajoute un spasme bronchiolaire, et un encombrement en amont de la sténose.

La malade meurt, après plusieurs séances de respiration assistée.

Remarques :

Il s'est écoulé cinq mois entre le moment de l'intervention et le décès ; durant ce laps de temps on a noté:

- du point de vue hématologique : une très légère mais constante hyperéosinophilie (6 à 13 %) ;
- du point de vue bactériologique : la présence de bacille pyocyanique dans les crachats ;
- du point de vue immunologique enfin : la persistance de 6 arcs à l'immuno-électrophorèse.

****

OBSERVATION N°3 -

Monsieur SEG..., 62 ans.

Antécédents :

- 1944 : pleurite droite chez un grand fumeur éthylique.

- 1962 : tuberculose pulmonaire bilatérale largement excavée. Le malade fait également une réaction pleurale liquidienne à gauche. Forte atteinte de l'état général.

- 1963 : il persiste à gauche une poche pleurale basale qui est ponctionnée et dont on retire 100 ml d'un liquide purulent. Le malade est envoyé au Sanatorium du Château Saint-Bernard ; le bilan radiographique pratiqué dans cet établissement met en évidence :

. à droite : une infiltration du lobe supérieur avec une volumineuse image cavitaire apicale ;

. à gauche : une infiltration réticulo-nodulaire du lobe supérieur avec des images d'hyperclarté du sommet,d'aspect détergé ; à la base, il existe une poche pleurale liquidienne résiduelle ; à cette époque, le liquide pleural est bacillifère, l'expectoration renferme de très nombreuses levures et des filaments mycéliens, et la formule sanguine reflète une éosinophilie constante comprise entre 4 et 11 éléments.

Histoire de la maladie :

De 1964 à 1969, le malade a poursuivi chez lui un traitement antituberculeux (Rimifon, Isoxyl) ; son état général reste assez mauvais. A partir de 1967, il fera des hémoptysies de sang rouge tous les mois ou tous les deux mois. En octobre 1969, on en comptera une dizaine en quelques jours, dont une de un demi-litre.

Nouvelle hémoptysie en novembre 1969 ; l'état général est très atteint, et le malade entre dans le Service du Pr. FREOUR, en décembre.

A l'entrée, son poids est de 38,5 kg.

L'image radiologique a évolué : tout le sommet gauche est occupé par une énorme masse plus ou moins homogène évoquant un aspergillome.

Bilan biologique :

- NF : GR : 4 000 000
  GB : 10 800
- VS : 23/55.

- Il n'y a pas de BK dans l'expectoration, mais nous isolons facilement *A. fumigatus*.

- L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est positive : 17 arcs.

- Une nouvelle NF est effectuée un mois après l'admission dans le Service et met en évidence 12 % d'éosinophiles.

Le sujet est en trop mauvais état général pour supporter une intervention ; il meurt après un épisode de décompensation pulmonaire.

Remarques :

Il semble bien que la surinfection aspergillaire ait débuté en 1963 alors que le malade se trouvait au Château Saint-Bernard ; s'il n'y avait pas de BK dans l'expectoration, le liquide pleural était en revanche bacillifère. Dans la majorité des cas, on ne trouve pas simultanément *A. fumigatus* et le bacille de Koch dans une même lésion,mais cet exemple nous montre qu'aspergillose et tuberculose peuvent cependant coexister dans des foyers différents.

xxxx

OBSERVATION N°4 -

Monsieur TAS... Joseph, 54 ans.

Antécédents :

Fin 1966 : tuberculose bilatérale, bacillifère, à foyers multiples ; sous l'effet du traitement, les BK disparaissent de l'expectoration, mais l'on voit bientôt apparaître des images plurilobées au niveau des 2 sommets.

Histoire de la maladie :

- Juillet 1967 : alors que depuis un an, la tuberculose est considérée comme guérie, le malade commence à présenter des hémoptysies fractionnées : la radiographie objective au sommet gauche, une image en grelot faisant évoquer un aspergillome.

- Juillet 1968 : le malade présente une hémoptysie de moyenne abondance. La présence d'*A. fumigatus* dans l'expectoration et l'immuno-électrophorèse (Lille) confirment le diagnostic.

Le patient qui était hospitalisé à Dax, est transféré au Centre Xavier Arnozan (Pr. FREOUR). Les examens radiologiques montrent alors qu'il existe en fait deux aspergillomes dont l'un, du côté gauche, est particulièrement volumineux et "hémoptoïsant".

Bilan biologique :

- NF : GR : 3 500 000
  GB : 11 600
- VS : 35/70.
- Culture de crachats : *A. fumigatus* et *C. albicans*.
- Une NF réalisée après un mois d'hospitalisation montre qu'il existe 10 % d'éosinophiles.

Devant l'impossibilité d'envisager une intervention chirurgicale, il est institué un traitement médical à base d'amphotéricine B, d'une part en perfusion (le malade en recevra 48), d'autre part en instillation endobronchique sous amplificateur de brillance. C'est ce dernier mode d'administration qui va se montrer le plus efficace, et faire disparaître *A. fumigatus* de l'expectoration.

Un an après le début de son hospitalisation, l'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est encore positive : 7 arcs, tandis qu'une éosinophilie discrète est réapparue.

Nous avons appris récemment le décès de ce malade, des suites d'une hémoptysie particulièrement abondante.

××××

OBSERVATION N°5 -

Monsieur GALL... André, 67 ans.

Aspergillome révélé par un syndrome de compression médiastinale.

Antécédents :

Asthmatique depuis l'âge de 5 ans, le malade a souffert à 20 ans d'une pleurésie ; il est impossible de savoir si elle était d'étiologie tuberculeuse ; c'est en outre un bronchitique chronique.

Histoire de la maladie :

Elle est assez curieuse et va faire errer le diagnostic.

- 1963 : Monsieur GALL... est tout d'abord hospitalisé dans le Service du Pr. TRAISSAC pour une poussée évolutive de bronchite chronique.

Un fait important est à noter : le malade présente une dysphonie par paralysie récurentielle gauche, semblant remonter à 1960.

On remarque à l'examen :

. une tachycardie à 120 avec un petit souffle systolique, de l'orifice pulmonaire,

. une hépatomégalie vraisemblablement par hypertension pulmonaire,

. une toux fréquente, ramenant des crachats abondants parfois striés de sang.

On pense à la possibilité d'une tuberculose (ou d'un cancer) mais il n'y a de BK ni dans les crachats, ni au tubage, lors d'examens répétés.

La formule sanguine est la suivante :

- GR : 4 400 000
- GB : 4 800
- 11 % d'éosinophiles (3 % un mois auparavant).

- 1967 : Monsieur GALL... est hospitalisé dans le Service du Pr. FREOUR. C'est un insuffisant respiratoire chronique, chez qui la radiographie révèle une volumineuse masse tumorale arrondie, calcifiée, difficilement dissociable de la crosse de l'aorte, dans le lobe supérieur gauche ; elle peut faire évoquer une silico-tuberculose pseudo-tumorale (mais la tuberculose n'a jamais été prouvée), un cancer ou un anévrisme de l'aorte ; toutefois la tumeur n'est ni battante, ni expansive ; on pense finalement à la possibilité d'un aspergillome, bien que l'image ne soit pas caractéristique.

Biologie :

- NF : GR : 3 600 000
  GB : 8 600

Nous isolons dans l'expectoration *Aspergillus fumigatus* et *Candida albicans*.

L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) confirme le diagnostic (6 arcs).

Remarques :

Ce cas est particulièrement intéressant pour plusieurs raisons : cet aspergillome s'est comporté comme une tumeur en se révélant par des signes de compression ; par sa situation, il explique la paralysie du récurrent gauche, la stase pulmonaire, et en amont, le gros foie tendu.

Aucune image cavitaire n'était connue chez ce malade, chez qui la tuberculose n'est pas prouvée. Il n'y a jamais eu d'hémoptysie, tout au plus des crachats striés de sang. L'image radiologique n'est pas évocatrice.

Il s'agit là véritablement de la confirmation formelle par immuno-électrophorèse, d'un diagnostic clinique porté par élimination.

xxxx

OBSERVATION N°6 -

Madame LAB... Madeleine, 70 ans.

Madame LAB... a exercé la profession de gardienne d'enfants, et a été régulièrement suivie du point de vue pulmonaire. Les radiographies sont normales jusqu'en 1965; retraitée, elle n'est plus contrôlée ensuite.

Antécédents :

Une congestion pulmonaire, des bronchites à répétition.

Histoire de la maladie :

La malade consulte son médecin en mai 1969 pour une asthénie accompagnée d'une fièvre vespérale à 38°-38°5, d'une toux et d'une expectoration purulente, parfois striée de filets de sang ; la radiographie pulmonaire montre une image infiltrative et excavée du sommet gauche, au sein de laquelle se trouve une petite opacité ; mais l'intradermoréaction (IP 48, 10 à 100 unités) est négative, de même que les recherches de BK. Un traitement anti-tuberculeux est malgré tout mis en oeuvre à l'hôpital de Dax, mais au bout de 3 mois, devant son inefficacité, on songe à la possibilité d'un aspergillome.

Bilan biologique :

L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est positive : 8 arcs de précipitation.

- La NF reflète une surinfection (bacille pyocyanique) :

GR : 4 500 000
GB : 10 400

dont 85 % de neutrophiles et 15 % de lymphocytes.

Une nouvelle immuno-électrophorèse pratiquée trois semaines après la précédente, montre que le sérum s'est enrichi de 2 précipitines (10 arcs).

La malade est transférée au Centre Xavier Arnozan (Pr. FREOUR) ; elle est jugée justiciable d'un traitement

médical et reçoit de l'Amphotéricine B par voie endobronchique intracavitaire.

Remarques :

Chez cette malade de 70 ans, dont le passé pulmonaire se limite à des bronchites à répétition et à une congestion pulmonaire, sans BK et non allergique, un sommet gauche cavitaire abrite un aspergillome évolutif, apparemment primitif ; il n'est cependant pas exclu qu'il ait existé à l'origine une lésion, anatomique ou histologique, ou bien encore un trouble du drainage bronchique.

xxxx

OBSERVATION N°7 -

Monsieur MIR... Georges, 66 ans. Ingénieur des Travaux Publics à la retraite, sans antécédents pulmonaires connus.

Histoire de la maladie :

- En septembre 1967 : Monsieur MIR... est victime d'un accident de la circulation, avec traumatisme thoracique important :

. fracture du sternum,

. fracture de la 7ème côte droite,

. modification de l'arc des 5ème et 6ème côtes gauches sans fracture apparente.

Il est hospitalisé à Pau et présente bientôt un état fébrile avec crachats hémoptoïques.

La radiographie pulmonaire montre un foyer sans doute embolique de la base droite qui justifie un traitement anticoagulant.

- Début octobre 1967 : point de côté gauche brutal, avec, de nouveau, température, crachats hémoptoïques, et, cette fois, état de collapsus cardio-vasculaire. Les radiographies mettent en évidence l'apparition de deux nouveaux

foyers emboliques dans le champ pulmonaire gauche, l'un au sommet, l'autre à la base. On recommence l'Héparine en perfusion.

Un mois plus tard, malgré le traitement, la température persiste, et il est apparu une expectoration mucopurulente très abondante. A la radiographie, le foyer initial de la base droite a disparu, tandis que celui du sommet gauche évolue vers la nécrose et la suppuration. Par la suite, et malgré l'emploi d'un vaste éventail antibiotique, l'expectoration demeure aussi abondante.

L'image du sommet gauche prend petit à petit l'aspect d'une condensation cavitaire suppurée disséquante, d'évolution chronique ; elle siège dans la région apico-dorsale du culmen.

Le malade est admis au Centre Xavier Arnozan (Pr. FREOUR) en vue d'une intervention éventuelle, au début du mois de janvier 1968.

Bilan du malade à l'entrée :

- Numération globulaire : GR : 3 800 000
  GB : 12 000
- Formule normale.
- Vitesse de sédimentation : 90/120.
- Diverses recherches de BK sont réalisées, sans succès.
- La culture de l'expectoration sur Sabouraud nous permet d'isoler *Candida albicans* et *A. fumigatus*.

A la radiographie, l'image du sommet gauche a pris très rapidement l'aspect d'une truffe aspergillaire.

Enfin, pour parfaire le diagnostic, l'immuno-électrophorèse (Lille) est positive : 18 arcs signant l'existence d'un aspergillome particulièrement évolutif.

Le malade est traité par Amphotéricine B (voie générale et voie locale).

Un mois plus tard, le même examen (Bordeaux), montre qu'il existe encore 16 arcs, malgré le traitement reçu.

L'intervention a lieu en mars 1968 (Pr.LAUMONIER). On pratique l'ablation du culmen.

Les suites opératoires sont tout à fait satisfaisantes ; le patient rentre chez lui, un mois et demi après l'intervention.

Remarques :

Dans la succession des faits que nous venons de rapporter, tout s'est passé comme si la culture "in vivo" de l'Aspergillus s'était substituée aux bactéries pyogènes, rapidement éliminées, permettant en quelques mois seulement la constitution d'un aspergillome.

****

OBSERVATION N°8 - (*)

Monsieur DAN..., 75 ans, ancien oiseleur.

Antécédents :

Grand fumeur (40 cigarettes par jour), le malade présente une insuffisance cardiaque globale, qui s'est compliquée en juin 1969 d'un O.A.P. suivi de surinfection pulmonaire.

Histoire de la maladie :

En juillet de la même année, apparaît une suppuration au niveau du lobe supérieur droit, avec atélectasie ; l'état général est extrêmement altéré. Il existe une expectoration purulente très abondante. La radiographie objective une zone abcédée et atélectasiée du lobe supérieur droit, dans laquelle se creuse une cavité ; la vitesse de sédimentation est très accélérée, et la formule sanguine reflète

(*) Obs. aimablement communiquée par Monsieur le Dr.NICOLAS (Libourne).

une infection intense (19 000 GB, 85 % de polynucléaires). Traitement antibiotique massif.

Au bout d'un mois d'évolution, une image en grelot se dégage au sein de la cavité lobaire supérieure droite. Le sérodiagnostic (Bordeaux) est positif : 6 arcs de précipitation vis-à-vis d'*A. fumigatus*.

Le traitement est renforcé par la mycostatine et l'amphotéricine B ; une expectoration muco-purulente persiste.

Evolution :

Les crachats deviennent hémoptoïques, puis de plus en plus hémorragiques. Il s'agit bientôt d'un véritable "état hémoptoïque", entraînant progressivement une anémie chronique : sur un fond d'hémoptysies subintrantes se greffent de temps à autres des hémoptysies plus importantes, de 100 à 350 ml, souvent nocturnes, survenant lors de quintes de toux ; l'anémie s'est installée, entre 2 et 3 millions, nécessitant des transfusions périodiques et un traitement hémostatique ; elle aggrave l'insuffisance cardiaque qui se double d'une anoxie cérébrale.

L'aspergillome, de son côté, devient une masse volumineuse, au sein d'une large caverne dont les parois se sont épaissies ; une nouvelle immuno-électrophorèse réalisée en décembre 70 révèle l'existence de 12 précipitines.

Il n'est bien entendu pas question d'envisager une exérèse chirurgicale ; le traitement médical, par ailleurs, se montre peu actif.

Remarques :

L'histoire de ce malade présente un certain nombre de particularités intéressantes :

- d'une part, la profession d'oiseleur qui a exposé Monsieur DAN... pendant toute sa vie à la manipulation des oiseaux et des graines ; nous y reviendrons ;

- d'autre part, le fait que cet aspergillome soit apparu au cours d'une suppuration et que son développement

n'ait pas entraîné la fin de celle-ci ;

- enfin, l'importance des hémoptysies, quotidiennes actuellement ; il est à redouter que la spoliation de la masse sanguine qui en est la conséquence ne soit bientôt incompatible avec une survie prolongée.

xxxx

ASPERGILLOSE BRONCHIQUE AVEC SYNDROME ASTHMATIFORME (*)

L'Aspergillus peut se développer à la faveur des sécrétions bronchiques mal drainées ou stagnantes ; la colonie fongique affecte alors l'aspect d'une fausse membrane qui tapisse les bronches et suscite à son niveau une réaction exsudative ; cette fausse membrane est une véritable culture "in vivo". Dans certains cas, des concrétions de mucus peuvent obstruer par endroits l'arbre respiratoire : ce sont les moules bronchiques, qui représentent également, pour l'Aspergillus, un excellent terrain de développement.

××××

OBSERVATION N°9 -

Madame FOU... Hélène, 42 ans.

Antécédents :

Il existe chez cette malade, originaire de la campagne charentaise, un coryza spasmodique avec sinusite depuis une quinzaine d'années. En 1961, elle a souffert d'un abcès du poumon.

Histoire de la maladie :

A la suite de cet accident est apparu un syndrome asthmatiforme avec recrudescence au printemps et à l'automne. Lors des crises, Madame FOU... est très dyspnéique, tousse, et crache une expectoration mucopurulente.

(*) *Les 4 observations que nous présentons ici ont été étudiées très en détail dans la thèse de MEYRAN (103).*

- En 1968, la maladie évolue ; les crises deviennent de plus en plus fortes ; la toux et l'expectoration, qui ne laissent aucun répit à la malade, entraînent une gêne considérable et des poussées de température à 39°.

Très encombrée et très dyspnéïque, elle est hospitalisée à La Rochelle, où le diagnostic d'aspergillose bronchique est établi,à la suite de la découverte d'*Aspergillus fumigatus* sur culture des produits de broncho-aspiration dirigée,et de tests cutanés positifs de type réaginique.

- En juin 1969, Madame FOU... est admise dans le Service du Pr. FREOUR :

Il s'agit d'une malade fatiguée, amaigrie, et subfébrile ; elle tousse, expectore des crachats muqueux et souffre de douleurs thoraciques diffuses. La dyspnée régresse mais il apparaît un hippocratisme digital ; la radiographie pulmonaire montre une dilatation des bronches non localisée. La numération-formule et la vitesse de sédimentation sont peu modifiées. La culture du liquide d'aspiration endobronchique est négative, et son étude cytologique ne met en évidence aucun élément mycélien (un traitement antifungique avait été entrepris à l'hôpital de La Rochelle); mais l'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est positive vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus* (8 arcs).

On institue le traitement suivant :

- *Fungizone* : :
  - . en perfusion : doses progressives de 10 à 45 mg, tous les 2 ou 3 jours ;
  - . par voie locale sous bronchoscopie.
- *Pimafucine* en aérosols.
- *Corticothérapie*.

Evolution :

Sur le plan de la clinique, le sujet est considérablement amélioré ; il n'y a plus aucun symptôme d'asthme, et l'image pulmonaire est redevenue normale.

Du point de vue biologique, toutes les cultures du liquide de broncho-aspiration demeurent négatives,et l'immuno-

électrophorèse montre la régression progressive de l'immunisation :

8 arcs à l'entrée en juin 1969,
7 arcs début juillet,
6 arcs début août,
4 arcs fin août,
0 arc début décembre.

Madame FOU... quitte le Service au début du mois de septembre.

Remarques :

Le traitement médical,ici, à la différence des résultats obtenus dans le cas des aspergillomes, s'est montré particulièrement efficace, puisqu'il a entraîné la guérison clinique, confirmée par la négativation immunologique,en 7 mois.

****

OBSERVATION N°10 -

Mademoiselle STR..., 43 ans.

Antécédents :

1946 : tuberculose pulmonaire, avec atteinte pleurale. On observe une hémoptysie en 1961.

Histoire de la maladie :

La malade entre dans le Service du Pr. FREOUR, en mai 1966, pour hémoptysies récidivantes et dyspnée asthmatiforme, avec expectoration purulente et température vespérale. Les radiographies montrent un poumon gauche détruit post-tuberculeux ; il existe une importante dilatation des bronches ainsi que des lésions cavitaires détergées et stabilisées apicales droites.

Du point de vue biologique, les bacilloscopies sont négatives, mais on isole *A. fumigatus* et *C. albicans* de l'expectoration. L'immuno-électrophorèse (Lille) confirme le diagnostic d'aspergillose (8 arcs).

Les hémoptysies peuvent alors s'expliquer par l'aspergillose, mais il faut noter qu'il existe également un shunt gauche-droite avec hypertension artérielle pulmonaire.

Une pneumonectomie gauche est pratiquée en août 1967 ; les suites sont bonnes : en effet, sur le plan clinique, le syndrome asthmatiforme disparaît, sur le plan biologique, le nombre de précipitines diminue progressivement tandis qu'*A. fumigatus* n'est plus isolé de l'expectoration.

Six mois plus tard, la malade, qui a présenté une pneumopathie sur son poumon restant, est très dyspnéïque, et l'on incrimine à l'origine de cette dyspnée, d'une part une dyskinésie trachéo-bronchique, aggravée par le déplacement médiastinal consécutif à la pneumonectomie, d'autre part un spasme bronchiolaire, considéré comme asthme véritable. Différents épisodes de surinfection bronchique surviennent dans les mois suivants, justifiant une nouvelle hospitalisation de la patiente au Centre Xavier Arnozan (novembre 1968) pour exploration de son asthme et vaccination anti-grippale.

Remarques :

Bien qu'aucune image radiologique ne soit significative de cette forme d'aspergillose, la symptomatologie permet d'envisager ce diagnostic, qui est confirmé par l'immuno-électrophorèse. Nous avons eu la chance de pouvoir suivre l'évolution de l'immunisation après l'opération : le nombre des précipitines diminue progressivement et s'annule définitivement en un an (recul actuel 30 mois) ; il persiste, cependant, des manifestations atopiques, bien moins intenses toutefois qu'avant la pneumonectomie, et les tests cutanés montrent la persistance des réagines anti-aspergillaires.

××××

OBSERVATION N°11 -

Mademoiselle SOU... Irène, 44 ans, cultivatrice, est hospitalisée pour asthme grave, fébrile, ayant débuté dans l'enfance. La radiographie pulmonaire pratiquée au début de 1970 montre un emphysème simple ; la vitesse de sédimentation est normale ; il n'y a pas d'éosinophilie.

En mars 1970, à l'occasion d'une recrudescence de l'asthme avec bronchorrhée, température et atteinte de l'état général, on pratique un bilan :

- La radiographie objective un trouble de la ventilation au niveau des lobes supérieur et moyen droits.

- La bronchoscopie révèle une inflammation diffuse de l'arbre bronchique, avec sténose inflammatoire de la bronche lobaire supérieure droite.

- La vitesse de sédimentation augmente à 35 mm à la première heure, cependant qu'une éosinophilie apparaît.

- Les tests cutanés sont positifs pour *A.fumigatus* (++), pour *A. niger* et *A. terreus* (+).

- L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est positive vis-à-vis d'*A. fumigatus* (10 arcs), mais il est impossible à cette époque d'isoler l'agent pathogène, tant de l'expectoration que des produits de broncho-aspiration, malgré la répétition des prélèvements, qui ne donneront un résultat positif qu'après de très nombreuses tentatives infructueuses.

La malade reçoit un traitement par l'Amphotéricine B (IV) et par la Pimafucine en aérosols, qui entraînent une régression du syndrome asthmatiforme et une amélioration de l'état général.

Une nouvelle immuno-électrophorèse est réalisée après une année de traitement ; elle n'objective plus que trois arcs de précipitation, dont l'un est devenu très faible.

Remarques :

Seules les réactions immunologiques apportent au début une preuve de l'infection mycotique ; la mise en

évidence ultérieure de l'agent pathogène représente ici un argument de poids en faveur de la fiabilité des résultats de l'immuno-électrophorèse.

xxxx

OBSERVATION N°12 -

Mademoiselle BON... Jeanne, 21 ans, étudiante.

Il s'agit d'une asthmatique ancienne, ayant présenté depuis l'enfance une rhinite spasmodique et une bronchite chronique ; elle est hospitalisée dans le Service du Pr. FREOUR pour image pulmonaire anormale avec atteinte de l'état général, syndrome asthmatiforme et température. Il existe dans le champ pulmonaire droit des images pseudo-tumorales axillaires et juxtamédiastinales, ainsi que des bronchectasies très importantes du lobe supérieur droit, du lobe supérieur gauche et du Fowler gauche.

Les bronchoscopies objectivent une inflammation diffuse de l'arbre bronchique, et surtout la présence de bouchons concrétés, siégeant au niveau de la bronche lobaire supérieure droite et de la bronche de Nelson gauche.

On ne note pas d'éosinophilie sanguine.

Nous isolons *A. fumigatus* en abondance dans les produits de broncho-aspiration et dans l'expectoration.

L'immuno-électrophorèse est positive : 13 arcs.

En outre, les tests cutanés montrent des réactions spécifiques vis-à-vis d'*A. fumigatus*, précoces et semi-retardées (réagines et précipitines).

La malade reçoit un traitement local et général avec Pimafucine en aérosols, mycostatine "per os", Amphotéricine B intra-veineux et endobronchique.

Deux mois plus tard, l'état général s'est amélioré, l'immuno-électrophorèse ne révèle que 5 arcs de précipitation ; mais on constate une aggravation radiologique représentant sans doute un aspergillome développé au sein d'une bronchectasie.

Remarques :

Cette observation très caractéristique d'aspergillose allergisante souligne la menace de développement d'un aspergillome qui assombrit toujours le pronostic lorsque le traitement médical ne s'avère pas rapidement efficace ; elle nous montre également tout l'intérêt d'une surveillance sérologique régulière des malades.

****

ASPERGILLOSE PLEURALE

Il serait bon de distinguer de l'aspergillose pleurale proprement dite, les greffes aspergillaires dans les poches résiduelles après pneumonectomie ou exérèse partielle ; il s'agit dans ces dernières formes d'aspergilloses post-opératoires, souvent développées en masse,et fort bien étudiées par MONOD et Coll. (107), et par TARDIEU et Coll. (147).

Conscient de cette nuance, nous ne les avons pas séparées des formes strictement pleurales, considérant que la colonie fongique s'est développée en dehors du poumon, et pour ne pas compliquer la classification. Selon les cas, la croissance de l'Aspergillus se fera en nappe, ou en masse.

****

OBSERVATION N°13 (*) -

Madame VIN... Yvette, 45 ans (Service du Pr.FREOUR).

Antécédents :

Tuberculose pulmonaire bilatérale en 1968, traitée par pneumothorax en 1952. Guérison apparente, mais rechutes en 1953 et en 1958.

(*) Notre observation fait suite à la communication de Mrs FREOUR,LAUMONIER,CARRE,POTAUX et MORVAN devant la Société Française de Pathologie Respiratoire lors de la séance du 10.2.1963 (62) ; cette observation est également citée dans une publication de GERNEZ-RIEUX et Coll.(65).

Histoire de la maladie :

- En 1960, découverte à droite, d'un aspergillome dans la cavité pleurale fistulisée aux bronches des deux côtés ; il sera traité médicalement, et finalement opéré en 1962 au Centre Xavier Arnozan. A partir de cette date, la malade constitue une insuffisance respiratoire chronique, et c'est sur ce fond que vont se greffer des épisodes paroxystiques de dyspnée et d'encombrement. Elle fait de fréquents séjours hospitaliers.

- En 1965, Madame VIN..., qui crache du pus depuis de nombreuses années, est de nouveau hospitalisée pour la reprise d'une suppuration pulmonaire ; la radiographie montre qu'il existe deux importantes poches purulentes pleurales, l'une à droite, l'autre à gauche, qui seront drainées et détergées. Deux mois plus tard, chacune des poches contient un aspergillome. Celui de droite est volumineux, et constitué par quatre masses mycéliennes. Il sera opéré.

- Puis en juin 1968, la malade fait deux hémoptysies de moyenne abondance, à 24 heures d'intervalle. Elle est très essoufflée.

L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) révèle alors 13 arcs de précipitation. Il n'y a pas d'Aspergillus dans l'expectoration, ni à l'examen direct, ni à la culture.

Au mois de septembre, il existe encore 11 précipitines, mais la culture de l'expectoration sur milieu de Sabouraud ne donne aucun résultat.

En novembre de la même année, Madame VIN... fait un nouvel épisode de suppuration broncho-pleurale, et de nouvelles hémoptysies ; l'expectoration, très purulente, contient du staphylocoque et du bacille pyocyanique, mais aucun examen ne permet d'isoler *A. fumigatus*. Il n'est pas possible de sauver la malade, dont le décès survient un mois plus tard.

Remarques :

Cette malade a subi à deux reprises l'ablation chirurgicale d'aspergillomes développés dans des poches pleurales qui furent le siège de collections purulentes ; la pérennité du champignon dans ces conditions, attestée par les

récidives et par l'élaboration de précipitines spécifiques, fait appel à ses possibilités de coexistence avec les germes pyogènes au sein d'une même cavité ; ces faits, en contradiction avec les données classiques, semblent en particulier fréquents dans le cas des aspergilloses pleurales.

xxxx

OBSERVATION N°14 -

Monsieur ARN... Pierre, 47 ans (Pr. TESSIER).

Antécédents :

- On découvre en 1947, une tuberculose pulmonaire qui sera traitée par pneumothorax bilatéral. La guérison est obtenue en 1952, mais il se produit en 1967 une rechute avec lésions discrètes du sommet gauche et tubages gastriques positifs.

- En 1969, apparaît une baisse de l'état général, de l'asthénie et une fièvre persistante ; il existe une hyperleucocytose, et la vitesse de sédimentation est très accélérée. Les radiographies pulmonaires mettent en évidence un remaniement du lobe supérieur droit, au niveau duquel une petite cavité est en train de s'élargir ; on note à la percussion une submatité supérieure droite,et la ponction pleurale permet de porter le diagnostic de pleurésie purulente enkystée postéro-supérieure. L'état général se dégrade de plus en plus ; le malade tousse et crache ; un traitement antibacillaire est mis en oeuvre, mais la fièvre persiste.

Un nouveau bilan radiographique,pratiqué un mois plus tard,montre la constitution au niveau de la plèvre d'une poche volumineuse dans la région axillaire droite ; cette poche est ponctionnée à maintes reprises et l'on retire chaque fois entre 100 et 400 ml de liquide d'abord purulent, puis franchement hématique ; le lavage de la poche permet, en outre, d'objectiver une perforation ; la toux est quinteuse, et l'expectoration purulente ; à la radiographie, la lésion pleurale présente un aspect hétérogène.

Bilan biologique :

Il n'y a pas de BK, ni dans le liquide pleural, ni dans l'expectoration. On observe une polynucléose à 11 600 ; la vitesse de sédimentation est à 110/130. L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est positive vis-à-vis d'*A. fumigatus* (8 arcs). Ce champignon sera finalement isolé du liquide pleural après que nous ayions enregistré plusieurs échecs (*).

Un traitement par l'Amphotéricine B est alors immédiatement mis en oeuvre ; rapidement, la température se stabilise entre 37° et 37°8, tandis que l'asthénie régresse. Sur le plan immunologique, le nombre de précipitines diminue, malgré quelques fluctuations :

. 6 après un mois et demi de traitement,
. puis 11, 3 et 5.

Après de nombreux mois de traitement médical, le malade dont l'état général s'est amélioré, subit une décortication pleurale avec lobectomie supérieure droite. Il n'existe plus de précipitines 4 mois après l'intervention.

Remarques :

Cette observation montre que le diagnostic immunologique a précédé le diagnostic mycologique, qui s'est révélé difficile et tardif.Il faut noter d'autre part que la culture du champignon a été obtenue à partir de sécrétions purulentes. Mentionnons en outre, la présence constante de précipitines anti *C. albicans* (1 à 6) ; le sujet présentait en effet une importante candidose génitale.

****

(*) *Parallèlement l'étude immunologique du liquide pleural montre que 6 précipitines y sont décelables.*

OBSERVATION N°15 -

Monsieur GIL... André, 57 ans.

Antécédents :

Des multiples affections dont a souffert ce malade,nous ne retiendrons que les étapes ayant pu mener à la constitution d'un aspergillome.

- 1949 : découverte d'une tuberculose pulmonaire: à partir de cette date, Monsieur GIL... va consulter bon nombre de médecins, et fréquenter autant de services ; nous notons au passage :

- 1953 et 1954 : rechutes de la tuberculose avec apparition d'une caverne du sommet gauche (Dr. MONMAYOU) ; segmentectomie apicale dorsale et ventrale (Pr.LAUMONIER) ; la réexpension est difficile, avec constitution d'une poche pleurale.

- 1967 : méningite tuberculeuse et ensemencement du poumon droit (Dr. MONMAYOU).

- 1968 : hospitalisé dans le Service du Pr.TESSIER pour tuberculose chronique avec dyspnée permanente, le malade complique son état, déjà fortement altéré, d'une nouvelle atteinte méningée avec signes de souffrance médullaire, faisant porter le diagnostic de myélite tuberculeuse (Pr. ARNE).

Après un traitement énergique, il est transféré au Sanatorium du Château Saint-Bernard en janvier 1969.

Histoire de la maladie :

Au moment de l'entrée de Monsieur GIL... dans cet établissement, on note, du point de vue pulmonaire :

. à droite : un infiltrat hétérogène avec des nodules dans le lobe supérieur,

. à gauche : des séquelles pleurales, un évidement de tout le lobe supérieur et des opacités nodulaires diffuses dans le lobe inférieur.

Sur le plan neurologique, il existe des séquelles importantes de l'atteinte médullaire et méningée : le malade reçoit de la Piazoline et de l'Ethambutol, et l'on assiste en trois mois à une amélioration spectaculaire de l'état général, avec discrète régression des lésions du sommet droit, diminution de la VS et disparition des BK ; la récupération motrice est considérable également.

Cependant, en décembre 1969, l'image radiologique fait soupçonner l'existence d'un aspergillome, confirmé par l'immuno-électrophorèse (Bordeaux) qui met en évidence 6 arcs de précipitation ; il existe en outre, une surinfection bronchique par *Candida albicans* (6 arcs).

En juillet 1970, à la suite d'une chute accidentelle, le malade présente à nouveau une impotence fonctionnelle des membres inférieurs ; en raison de ses antécédents,il est hospitalisé dans le Service du Pr. TESSIER.

Il est cachectique et l'on note à l'examen :

. une dyspnée d'effort,
. une expectoration mucopurulente,
. une matité de la partie supérieure du champ gauche avec abolition des vibrations vocales,
. un volumineux aspergillome occupe le sommet gauche ; il est particulièrement visible sur la tomographie à 9 cm ; le lipiodol objective des bronchectasies diffuses et dessine parfaitement le mycétome.

Biologie :

. Toutes les recherches de BK restent négatives.
. L'examen des crachats montre la présence de germes saprophytes et de *Candida albicans*.
. L'immuno-électrophorèse (Bordeaux) est positive : 8 arcs de précipitation (6 en décembre 1969).
. La NF reflète une surinfection banale, et une diminution discrète du nombre des globules rouges.
. La VS est accélérée.

Sous l'effet du traitement médical, l'état du malade s'améliore, tandis que le drainage pleural ne ramène que des débris de mycélium mort.

T A B L E A U II

I - Aspergillose et aspergillomes intracavitaires broncho-pulmonaires -

Nom N°	Age	Antécédents	S. Cliniques	S. Radiologiques	A. fumigatus CR.	A. fumigatus BA.	A. fumigatus PO.	IEP	Traitement
ANT. 1	44	Tuberculose pulmonaire	Dyspnée Douleurs thoraciques	Image excavée à paroi très épaisse du L.S.G. (cancer nécrosé).			+	4	Chirurgical
AUM. 2	48	Hémoptysies ++ en 1950, soignées par strepto (♀?). Profession : tanneur.	Episode pulmonaire aigu, fébrile. Toux.	Image de la base gauche évocatrice d'un aspergillome.		+		4	Chirurgical
BER. 3	48	Tuberculose. Cavité résiduelle du L.S.D.	Pas d'hémoptysie.	Image en grelot.	+		+	11-6	Chirurgical (†)
BERN 4	55	Tuberculose pulmonaire excavée (1938)	Insuffisance respitoire et cardiaque	Images denses des 2 sommets.	+			3	Médical
COT. 5	52	Tuberculose pulmonaire massive bilatérale (1952).	Pas d'hémoptysie.	Séquelles cavitaires non évocatrices	+			5	Médical
DAN. 6	75	Abcédation du L.S.D. avec atélectasie. Profession: oiseleur.	E.G. ↘ ++ Expectoration mucopurulente. Hémoptysie quotidienne.	Image en grelot au sein de la zone abcédée.	+			6-12	Médical
DEB. 7	65		Pas d'hémoptysie.	Image en grelot.				6	
DERO 8	63	Pleurésie droite (1950). Tuberculose pulmonaire (1961)	Pas d'hémoptysie.	Images cavitaires du L.S.D. contenant une petite masse opaque	-	-		6	Médical

FER. 9	65	?	Asthénie.Fièvre.Pâleur.Hémoptysies récidivantes.	Image en grelot dans chaque sommet.	-			3(*)	Médical
GAI. 10	43	Tuberculose pulmonaire (1956). Aspergillome (1961).	Epistaxis (aspergillose nasale ?)	Opacité du L.S.D.	-			5-5	Chirurgical
GAL. 11	52	Tuberculose pulmonaire.		Image en grelot			+	6	Chirurgical
GALL 12	67	Asthme ancien.Bronchite chronique. Pleurésie (?)	Syndrome de compression médiastinale. Crachats hémoptoïques.	Image d'une masse tumorale calcifiée du L.S.G.	+			6	
GRO. 13	56	Tuberculose pulmonaire (1967)	Hémoptysies récidivantes	Image en grelot	+	+	+	11-6	Chirurgical (†)
GUE. 14	12	Staphylococcie pulmonaire		Bulles bilatérales dont l'une contient un aspergillome.				4	Médical
GUI. 15	28	Tuberculose pulmonaire excavée (1967)	Toux. Pas d'hémoptysies	Infiltration hétérogène du sommet droit.	-			2-4	Médical
HAI. 16	69	Epithélioma du sein. Tuberculose pulmonaire ancienne ?	Douleurs thoraciques diffuses.	Très importantes lésions cavitaires bilatérales.	+			6-5	Médical
HOR. 17	56	Tuberculose pulmonaire.	Crachats hémoptoïques	Condensation du sommet D.évoquant un aspergillome.	-			3-5	Médical

(*) Examen réalisé simultanément au laboratoire de la Faculté de Lille et dans notre laboratoire. Les résultats sont comparables ; l'arc C et l'arc J ne sont pas représentés.

Nom	Age	Antécédents	S. cliniques	S. radiologiques	A. fumigatus			IEP	Traitement
					CR.	BA.	PO.		
LAB. 18	70	RAS	Expectoration Crachats hémoptoïques	Evidement du sommet G. contenant une petite opacité.	-			8-10	Médical
LAF. 19	47	Tuberculose pulmonaire	(Eosinophilie 10 %)	Cavité résiduelle après ablation d'un tuberculome du sommet D.	+			13	
LAFI 20	44	Tuberculose pulmonaire. Ethylisme.	Toux. Hémoptysies récidivantes.	Opacité diffuse du sommet G.	-			3-4-3	Médical
LUE. 21				Opacité parenchymateuse				8	
MEU. 22	71	Tuberculose pulmonaire bacillifère (1965)	Crachats hémoptoïques	Infiltrat nodulaire multiexcavé avec image évocatrice d'un aspergillome.	+			5	Médical
MIR. 23	66	Infarctus pulmonaire post-traumatique.	Crachats hémoptoïques	Image en grelot.	+			18-16	Chirurgical
MOR. 24	34	Tuberculose pulmonaire (1953) Rechute en 1957	Dyspnée d'effort. Hippocratisme digital. Hypersécrétion bronchique.	Image dense, arrondie au sein d'une cavité bulleuse.	-			15	
NAC. 25	37	Tuberculose pulmonaire. L.S.D. rétracté et excavé. Bronchectasies.	Hémoptysie.	Image en grelot dans le L.S.D.	+			5	Amphotéricine B. Pneumonectomie.
NIZ. 26	47	Tuber. pulmo. Pn. extrapleural (49). Décortication D (55). Lobectomie SG (56).	Insuffisance respiratoire chronique.	Pachypleurite bilatérale ; image d'aspergillome du sommet G.	-			4	Médical

REG. 27	45	Tuberculose pulmonaire (1967). Pyothorax tuberculeux drainé.	Expectoration très importante.	Bulles bilatérales avec apparition de niveaux et épaississement des parois.	+			1-2-5-18 16-14-17	Médical
REM. 28	62	Tuberculose pulmonaire excavée (1956)	Hémoptysie importe et récidivante.	Lésions suspectes d'aspergillose cavitaire.			+	4-5-6-5-7-6	Chirurgical (spléotomie)
RIE. 29	33	Tuberculose pulmon. excavée, BK + négativée en 1967.	Toux.	Séquelles cavitaires sans modification radiologique.	-	-		13-9-6	Médical
SAI. 30	49	Tuberculose pulmon. grosses séquelles cavitaires.	Toux. Expectoration Hémoptysie récidivante.	Image d'un aspergillome du sommet D.	-			9	Médical
SED. 31	49	Tuberculose pulmonaire.	Eosinophilie 13 %	Apparition d'une opacité dans une séquelle cavitaire.	+	+		11-3	Chirurgical
SEG. 32	62	Tuberculose pulmonaire (1962) avec pleurésie ♀.	Hémoptysie importante et récidivante. Eosinophilie : 12 %.	Aspergillome du sommet G.	+			17	Médical (†)
TAI. 33	40	Primo-infection ♀ à 10 ans, surveillée depuis, sans traitement.	Hémoptysies depuis 1955.	Image en grelot.			+	6	Chirurgical bonne évolution
TAS. 34	54	Tuberculose pulmon. excavée (1966). Aspergillome en 1968.	Température oscillante. Hémoptysie.	Image en grelot	+			12-7	Médical (†)
THY. 35	40	Sclérose pulmonaire. Infection b. pulmonaire récidivante.	Hémoptysies	Condensation hétérogène parahilaire D.	+			16-18	23253 R.P.

Nom N°	Age	Antécédents	S. cliniques	S. radiologiques	A. fumigatus			IEP	Traitement
					CR.	BA.	PO.		
			II - Aspergillose pleurale						
ARN 36	47	Tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax. Rechute en 1967	Ponction pleurale toujours hématique	Epanchement pleural enkysté postéro-supérieur droit.	-	-	+ s/ pp	8-6-11-3 5-0 C.alb 1 à 6	Médical, puis chirurgical. Décortication pleurale avec lobectomie sup. D
DAY 37	54	Tuberculose pulmonaire. Pneumothorax thérapeutique en 1947	Toux. Expectoration. E.G. altéré	Pyothorax fistulisé dans les deux bronches	-		+	9	Pleuro-pneumonectomie.
DEL 38	73	Pleurésie purulente non tuberculeuse avec infection très suppurative de la base.	E.G. très altéré	Masse hétérogène au sein d'une poche pleurale.	+			11	Médical (23253 RP) (+)
DER 39	49	Tuberculose acromio-claviculaire, puis pulmonaire (1931 à 1937). Rechute 1966	Insuffisance respiratoire chronique, crachats hémoptoïques.	Poche pleurale postérieure avec niveau liquide.	+		+ s/ pp	7-4-7 6-7-7	Médical (23253 RP)
FAU 40	67	Tuberculose pulmonaire excavée. Lobectomie sup. D. en 1955	Toux. Hémoptysies récidivantes.	Image évocatrice dans la poche résiduelle de lobectomie.	+			7	Chirurgical
GEO 41	57	Tuberculose, traitée par pneumothorax. Pleurésie purulente droite (pleurecto-	Ponction pleurale hémorragique	Grande poche pleur. avec petit niveau liquidien			+	6-3-0 5-2	Médical (fungizone locale)

42		leuse (1968). Tuberculose pulmonaire (1953).Lobectomie en 1955.	Hémoptysies très importantes et récidivantes.	du sommet G.Image d'aspergillome dans une poche pleurale.	-		s/pp	6-8	drainage pleural.
LUC 43	48	Tuberculose pulmonaire avec séquelles cavitaires.	Expectoration purulente. Eosinophilie 5 à 10 %	Poche pleurale G à contenu hétérogène			+ s/pp	3	Pleuro-pneumonectomie gauche.
PIE 44	59	Tuberculose (1944) Pneumothorax extra-pleural perforé.	Hémoptysie (HTA pulmonaire)	Pyopneumothorax G. fistulisé sans image d'aspergillome	-			11-20	Chirurgical
PRE 45	59	Primo-infection (1929) traitée par pneumothorax.	Température persistante.	Poche pleurale très infectée	-		+ s/pp	4	Pleuro-pneumonectomie.
VIN 46	45	Tuberculose pulmonaire. Insuffisance respiratoire chronique	Hémoptysies récidivantes.	Aspergillomes bilatéraux intrapleuraux récidivants.	-	-	+	13-14	Médical et chirurgical. (+)
		III - Aspergillose bronchique allergisante							
BON 47	21	Asthme.Bronchite chronique. Rhinite spasmodique.	Dyspnée. E.G. altéré	Bronchectasies diffuses. Image pseudo-tumorale.	+	+		13-11-5	Médical.
DRA 48	67	Asthme. Tuberculose pulmonaire (1968).	Dyspnée. Expectoration.	Infiltrats tuberculeux.	+			4-7	Médical.
FOU 49	42	Asthme. Coryza spasmodique et sinusite depuis 15 ans.Abcès du poumon (1961)	Asthme.	D.D.B. diffuse	+	+		8-7-6-4-0	Médical.

NOM N°	Age	Antécédents	S. cliniques	S. radiologiques	A. fumigatus CR.	A. fumigatus BA.	A. fumigatus PO.	IEP	Traitement
SOU 50	44	Asthme depuis l'enfance avec emphysème.	Asthme fébrile. Bronchorrhée	Diminution de la ventilation des lobes supérieur et moyen droits.	+	+		10-3	Médical
STR 51	43	Pleurésie tuberculeuse (1946) Hémoptysie récidivante depuis 1961. Asthme	Shunt G → D avec H T A pulmonaire hémoptysies (?)	Poumon G détruit. Séquelles cavitaires. Pas d'image évocatrice d'aspergillose	+	+		8-0	Pneumonectomie gauche
		IV - Localisation indéterminée							
CHO 52	74	Asthme ancien, emphysème et bronchite récidivante.	Dyspnée. Expectoration. Crachats hémoptoïques.	Pneumothorax spontané Cavité résiduelle infectée de pleurotomie.	+			6	Médical.
TAR 53	52	Tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax.		Séquelles cavitaires.	-		-	9-4	Chirurgical.

DEUXIEME PARTIE

Travail personnel
à la lumière des données de l'Ecole Lilloise

Chapître I

LE DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE L'ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE

Comme nous avons pu le constater d'après l'exposé de nos observations, l'aspergillose broncho-pulmonaire est loin d'être univoque dans ses expressions cliniques et radiologiques.

La triade bien connue de DEVE :

- hémoptysie,
- image en grelot,
- absence de B.K.

qui avait permis après 1938, de mieux reconnaître et de mieux définir le "mégamycétome intrabronchique" (49), peut sans aucun doute être vérifiée dans un certain nombre de cas ; elle caractérise alors des formes déjà relativement évoluées ; mais elle perd bien souvent l'un de ses éléments; en outre, elle ne caractérise pas les aspergilloses superficielles en nappe :

- L'hémoptysie n'est pas constante.

- L'image radiologique peut être très variable : disons en simplifiant que toute image en grelot ne signe pas nécessairement un aspergillome, et que tout aspergillome ne se traduit pas automatiquement par une image en grelot ; dans les autres manifestations aspergillaires,l'image radiologique est encore moins explicite.

- L'expectoration, enfin, est presque toujours abacillaires, mais on sait depuis les recherches de GERNEZ-RIEUX et Coll. (66, 67, 70), puis de VIDAL et Coll. (159), qu'un certain nombre de tuberculeux évolutifs et bacillifères peuvent être porteurs d'une aspergillose latente et souvent méconnue ; les deux affections peuvent donc coexister, selon des modalités qui ont été bien étudiées par MARTIN-LALANDE (97).

On comprend dès lors l'intérêt et la portée d'un diagnostic mycologique et sérologique précoce et précis de cette affection ; c'est à ce besoin que répond en particulier l'immuno-électrophorèse :

Dans certains cas, elle révèlera l'apparition de la complication mycosique chez les sujets soumis à une surveillance médicale en raison d'antécédents pulmonaires, tandis qu'elle lèvera le doute dans les cas déclarés, en présence d'une séméiologie peu caractéristique ; par la suite, elle permettra de surveiller l'évolution de la maladie, de juger de l'efficacité du traitement et de prendre de vitesse les rechutes éventuelles.

I - LE DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE.

Nous rappellerons brièvement, tout d'abord, les données classiques du diagnostic parasitologique.

- L'examen des expectorations.
- L'examen des produits de broncho-aspiration dirigée.
- Leur culture sur milieux mycologiques.

Ces examens sont une première approche du diagnostic ; ils sont nécessaires mais insuffisants.

1) Les expectorations :

La présence d'*A. fumigatus* dans les voies aériennes supérieures de l'homme ne revêt pas une signification décisive sur le plan du diagnostic,du fait de son

ubiquité et de sa banalité dans l'atmosphère que nous inhalons chaque jour ; son développement sur les cultures systématiques de crachats est d'ailleurs relativement banal.

2) *Les produits de broncho-aspiration dirigée :*

La sonde de broncho-aspiration va chercher un peu de mucus bronchique à proximité des lésions ; elle ramène également des cellules, et dans le cas qui nous intéresse, des éléments mycéliens.

La présence, dans ces conditions, de spores aspergillaires, ou, à plus forte raison, de filaments ou de fructifications, présente en faveur du diagnostic, un argument de poids qui n'a jamais été mis en défaut dans les limites de notre connaissance ; mais en contre-partie, il arrive bien souvent que, dans les aspergilloses confirmées immunologiquement, la culture de ces produits ne donne lieu à aucun développement mycélien.

3) *Cultures sur milieux mycologiques :*

Même dans l'éventualité tout à fait exceptionnelle où l'examen direct d'un crachat permettrait la découverte d'un Aspergillus, la culture est indispensable, ne serait-ce que pour savoir s'il est vivant ; les aspergillomes meurent souvent spontanément, et dès lors, se désagrègent partiellement ; l'individu qui en est porteur peut alors éliminer des fragments de mycélium mort. Nous ensemençons sur milieu de Sabouraud glucosé au chloramphénicol ; la culture se développe rapidement à l'étude à 37°, et souvent dès le 2ème jour, elle se recouvre de fructifications qui lui donnent sa coloration et permettent son identification.

Mentionnons enfin que l'examen parasitologique positif d'une pièce opératoire fournit "a posteriori" un diagnostic de certitude.

II - REACTIONS IMMUNOLOGIQUES (15 à 30, 154 à 157).

Comme le lapin, immunisé expérimentalement, le sujet porteur d'une atteinte aspergillaire réagit contre cette agression ; son organisme, imprégné par les antigènes fongiques élabore des précipitines, véritables empreintes sérologiques de sa maladie.

Rappel et historique.

En 1928, PASTEUR-VALLERY-RADOT et GIROUD (121) mettent en évidence des précipitines chez trois malades atteints d'une affection saisonnière qu'ils appellent "sporomycose des pelleteurs de grains", en opposant leur sérum à un broyat de culture d'*Aspergillus fumigatus*. La réaction a lieu dans un tube, et se manifeste, lorsqu'elle est positive, par l'apparition d'un anneau opaque ; cette découverte, à l'époque, reste sans écho.

1955 SEELIGER souligne l'intérêt de la réaction de double diffusion en gélose dans l'analyse antigénique des champignons pathogènes.

1959 PEPYS et Coll. démontrent la présence de précipitines dans le sérum de sujets dans l'expectoration desquels la présence de *A. fumigatus* a été démontrée. Avec des sérums humains, ou bien avec des immun-sérums expérimentaux, ils révèlent par double diffusion en gélose dans les extraits de cette moisissure, 2 à 4 fractions, dont l'une au moins est commune à d'autres espèces du même genre, ou appartenant à des espèces de genres différents (Penicillium, Cladosporium).

Puis en 1962 BIGUET et Coll. mettent en évidence 16 composants bien individualisés dans l'antigène *A. fumigatus*, en réalisant des immuno-électrophorèses contre un sérum de lapin hyperimmunisé. Par la suite, opposant le sérum de 4 patients atteints d'aspergillose broncho-pulmonaire à un extrait antigénique d'*A. fumigatus* (154), ils obtiennent 5 à 7 arcs de précipitation, et envisagent la possibilité d'un diagnostic précis de cette affection par immuno-électrophorèse.

A - PREPARATION DES ANTIGENES.

Des souches d'*A. fumigatus* et d'autres espèces fongiques sont cultivées sur milieu liquide (Sabouraud, Czapek). A partir de ces cultures, 3 types d'antigènes peuvent être extraits.

a) Un antigène somatique ou cellulaire :

Il résulte du broyat du thalle.

Le broyat est repris dans de l'eau distillée, débarrassé de ses débris par centrifugation,puis dialysé, et lyophilisé.

b) Un antigène métabolique :

Préparé à partir du milieu de culture, dans lequel se sont accumulés, au bout d'un certain temps, les produits du métabolisme du champignon ainsi que des fractions cellulaires du mycélium. Le milieu de culture est centrifugé, dialysé et lyophilisé.

c) Un antigène mixte :

Résultant du broyat du mycélium avec son milieu de culture et préparé selon le schéma classique.

BIGUET et Coll. (27) étudient ensuite l'influence de l'âge des cultures, de la température et du milieu sur la constitution des antigènes obtenus ; ils réalisent des cultures comparatives sur milieu de Sabouraud et sur milieu de Czapek liquides, à 25° et à 37°, pendant 15 jours, 30 jours et 40 jours. Les révélateurs de ces antigènes sont :

- soit des antisérums expérimentaux de lapins ;
- soit des sérums humains provenant de malades chez qui le diagnostic d'aspergillose a été l'objet d'une démonstration irréfutable (exérèse) ;
- soit enfin, des sérums humains et animaux riches en protéine C.

Leurs conclusions sont les suivantes :

- *Température* : elle intervient sur la rapidité du développement des cultures, mais pas sur la composition finale de l'antigène.

- *Age de la culture* : en 30 jours l'antigène cellulaire a acquis sa composition définitive (*), tandis que l'antigène métabolique au contraire, continue à s'enrichir jusqu'au 40ème jour (**).

- *Influence du milieu de culture* : les résultats sont finalement identiques dans les deux cas, bien qu'au départ, le milieu de Czapek prenne un retard antigénique sur le milieu de Sabouraud.

Quelques particularités individualisent les immuno-électrophorégrammes réalisés soit avec l'antigène cellulaire, soit avec l'antigène métabolique, révélés l'un et l'autre par des antisérums homologues :

- d'une part la mosaïque qui constitue l'antigène cellulaire comporte une fraction que ne possède pas l'antigène métabolique ;

- d'autre part, il existe quelques différences dans la forme et dans la position des traits de précipitation sur les deux diagrammes. "Ces particularités évoquent des modifications dans la structure chimique de fractions ayant conservé par ailleurs une même activité antigénique" (BIGUET).

(*) *L'antigène métabolique que nous utilisons est âgé de 60 jours et révèle au moins 18 fractions quand on l'oppose aux immun-sérums humains.*

(**) *On connaissait alors 16 fractions de la mosaïque antigénique. Ce nombre ne cesse de s'accroître en fonction de la purification de l'antigène. On en révèle actuellement 19 avec les sérums de malades, et 23 avec les antisérums de lapins.*

A Bordeaux, après des essais comparatifs entre l'antigène métabolique et l'antigène complet, nous avons jugé bon de supprimer la manipulation du mycélium, qui n'est pas totalement exempte de risques de contamination, ou tout au moins de pollution, pour n'utiliser, dans la routine, que l'antigène métabolique, préparé de la façon suivante : des souches sélectionnées d'*A. fumigatus*, provenant d'aspergillomes humains, et soigneusement entretenues sur plusieurs milieux, sont ensemencées sur 500 ml de milieu de Sabouraud glucosé liquide dans des cristallisoirs de 17 cm de diamètre ; au bout de 2 mois, le liquide de culture est recueilli, à l'aide d'un système d'évacuation disposé à la base des cristallisoirs. Il est alors riche en antigène métabolique. Ce liquide est d'abord filtré sur papier ordinaire, puis une fois débarrassé de ses plus gros débris, soumis à une filtration stérilisante vis-à-vis des spores aspergillaires, obtenue à l'aide d'un appareil Millipore (réf. Y.Y. 2209000, filtres Rawp 09000, pores de 1,2 µ) (*);depuis l'ensemencement jusqu'à la récuparation de l'antigène, cette méthode évite totalement la manipulation du mycélium.

Après avoir dialysé pendant 24 heures dans l'eau courante, puis pendant un temps égal dans l'eau distillée (boyaux de dialyse Najax n°16), le liquide est réparti dans des bocaux à plasma,par fractions de 150 ml, congelé en couche mince (congélateur à rouleaux, procédé Rieutord Usifroid) puis lyophilisé ; les bocaux sont scellés sous vide.

Au moment de son utilisation, l'antigène est remis en solution dans de l'eau distillée, à raison de 0,5 ml de solvant pour 100 mg de poudre lyophilisée. Conservée au congélateur, cette solution ne s'altère pas durant le temps que nous la gardons (quelques jours à une semaine).

(*) Cette filtration remplace le temps de la centrifugation; elle est beaucoup plus rapide, et permet de traiter des volumes plus importants de liquide.

Par ailleurs, la lyophilisation permet de conserver ces antigènes, particulièrement stables, pendant 6 mois et même un an (*).

B - LES IMMUN-SERUMS.

Ce sont des sérums de lapins hyperimmunisés et des sérums humains.

a) Immunisation des lapins :

Les lapins reçoivent chaque semaine une injection sous-cutanée de 20 mg d'antigène (soit 0,1 ml de solution aqueuse) additionnée de 0,50 ml d'adjuvant de Freund, destiné comme l'on sait, à solliciter les défenses de l'organisme.

Chaque semaine, on prélève un peu de sang par ponction de la veine marginale de l'oreille ; des immuno-électrophorèses sont réalisées régulièrement.

Deux précipitines dont l'une est la fraction J, sont dosables dans le sérum quelques jours seulement après la première injection immunisante. La fraction C (**) apparaît plus tardivement. Le nombre de précipitines augmente ensuite de semaine en semaine. Les lapins sont considérés comme hyperimmunisés au bout d'environ 3 mois, lorsqu'ils cessent d'élaborer de nouvelles précipitines.

(*) Voir page 94.

(**) L'importance de ces fractions J et C sera précisée plus loin.

b) *Sérums humains :*

Nous disposons actuellement d'une gamme importante de sérums provenant de malades dont les immuno-électrophorèses ont été positives et le diagnostic d'aspergillose confirmé ; la positivité de ces sérums s'échelonne entre 2 arcs et 18 arcs de précipitation.

c) *Conservation des immun-sérums :*

Les sérums sont répartis dans des ampoules, puis lyophilisés et scellés sous vide. Les premiers dont nous avons disposé, qui datent actuellement de plus de quatre ans, ont conservé à ce jour leurs qualités tout à fait intactes, et les immuno-électrophorégrammes qu'ils produisent sont en tous points comparables à ceux d'origine.

C - SPECIFICITE DES REACTIONS.

Nous étudierons successivement dans ce chapître :

1) Les précipitations aspécifiques :
   a) Les réactions croisées.
   b) L'arc de précipitation de la protéine C et de la substance X.
2) Les critères de spécificité des réactions :
   a) Les arcs majeurs de l'immuno-électrophorégramme.
   b) Les enzymes spécifiques.

1) Les précipitations aspécifiques :

a) Réactions croisées :

Selon une méthode peu différente de celle que nous venons de décrire, BIGUET et Coll. (27) extraient des antigènes cellulaires, métaboliques et mixtes à partir de 25 souches de champignons et de levures :

Aspergillus	(13 souches)
Penicillium	(3 souches)
Mucor mucedo	(1 souche)
Cladosporium	(2 souches)
Dermatophytes	(3 souches)
Candida	(2 souches)
Geotricum candidum	(1 souche)
TOTAL	25 souches

Comme révélateurs, ils utilisent des sérums expérimentaux et humains anti *Aspergillus fumigatus* et anti protéine C :

. anti-sérums de lapin (immunisation classique) ;

. sérums de lapin anti-protéine C (*) ;

. sérums humains provenant de sujets atteints d'aspergillose pulmonaire certaine ;

. sérums humains de sujets atteints d'une maladie infectieuse non mycosique ayant déterminé un taux sanguin élevé en protéine C (*).

Les réactions croisées qui peuvent se manifester sont consignées dans le tableau III (pages suivantes).

On constate qu'il existe très peu de fractions communes à *A. fumigatus* et aux 24 autres espèces fongiques étudiées, dont 12 Aspergillus ; seul *A. fischeri* fait exception, en présentant une douzaine de fractions communes avec *A. fumigatus*. Pour les autres espèces, ces communautés antigéniques sont limitées, quand elles existent, à 1 ou 2 fractions, exceptionnellement à 3 pour *A. flavus*.

(*) La présence de protéine C (cf. p.88) dans un sérum détermine sur les immuno-électrophorégrammes relatifs à A. fumigatus, l'apparition d'un arc de précipitation.

T A B L E A U III

Selon BIGUET et Coll.(27)

TABLEAU III - Fractions communes entre les antigènes cellulaire et métabolique d'*Aspergillus fumigatus* et les antigènes correspondants de 24 espèces fongiques. Identification par combinaison des méthodes immunoélectrophorétique et de double diffusion en gélose.

SERUMS ANTI *A.fumigatus*	IMMUNSERUMS DE LAPINS				SERUMS DE MALADES			
	1° Anti-extrait cellulaire		2° Anti-milieu de culture		1° VINS...		2° URB...	
Antigènes	Fractions de l'extrait cellulaire		Fractions du milieu de culture		Fractions de l'extrait cellulaire ou de culture		Fractions de l'extrait cellulaire ou de culture	
	Nbre	Identification	Nbre	Identification	Nbre	Identification	Nbre	Identification
ASPERGILLUS A.fumigatus	16	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10, 11,12,13,14,15 16	15	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, -,10, 11,12,13,14,15 16	13	1**,b,c,5,e,6, g, h, i, 10,k, l, m	9	1,b,c,-,e,6,g, -, -, 10, k,-, m
A.fischeri	8	1,-,3,-,5,6,-, 8,-,10,11,-,-, -,15	8	1,-,3,-,5,6,-, 8,-,10,11,-,-, -,15	8	1,b,c,-,e,6,g, -,-,10, k	5	1,b,-,-,-,6,g, -,-,10
A.restrictus	1	10	1	10	3	c,10,k	1	10
A.amstelodami	1	10	1	10	2	c,10	1	10
A.pseudoglaucus	1	10	1	-				
A.repens	1	10	1	10	2	c,10	1	10
A.flavus	3	5,8,10	2	8,10	3	5,10, Y*	1	10
A.flavus oryzae	2	8,10	2	8,10	2	10,Y	1	10
A.effusus	2	8,10	2	8,10	2	c,10	1	10
A.versicolor	2	8,10	2	8,10	2	c,10,Y	1	10
A.nidulans	2	8,10	2	8,10	2	c,10	1	10
A.terreus	1	10	1	10	2	c,10	1	10

PENICILLIUM *P.notatum*	2	10,U**	2	10,U	1	10	1	10
P.chrysogenum	1	10	1	10	1	10	1***	10
P.cyclopium	1	10	1	10	1	10	1***	10
MUCOR *M.mucedo*	1	10	1	10	1	10	1	10
CLADOSPORIUM *C.trichoides*	0		0		0		1	Z**
C.herbarum	0		0		0		0	
EPIDERMOPHYTON *E.floccosum*	2	10,U	2	10,U	2	c,10	2	10,W**
CTENOMYCES *C.mentagrophytphytes*	0		0		1	c	0	
TRICHOPHYTON *T.soudanense*	1	13 ou 15	1	13 ou 15	2	c,l ou m	1	l ou m
CANDIDA *C.albicans*	0		0		0		0	
C.pseudotropicalis	0		0		0		0	
GEOTRICHUM *G.candidum*	0		0		0		0	

** *U,Y,Z,W : Antigènes révélés par la méthode d'Ouchterlony mais qui n'ont pas pu être identifiés dans l'immunoélectrophorégramme.*

*** *Quatre fractions seulement révélées par les sérums humains ont pu être identifiées aux fractions révélées par les immunsérums expérimentaux ; elles ont été numérotées dans ce tableau tandis que les autres sont désignées par une lettre.*

**** *Cette fraction n'a pas été révélée en utilisant l'antigène milieu de culture.*

Sur le tableau III, les fractions de la mosaïque antigénique d'*A. fumigatus* sont désignées par des lettres lorsqu'elles sont révélées par des antisérums humains, et numérotées de 1 à 16 lorsqu'il s'agit d'antisérums de lapins.

Parmi les fractions qui donnent lieu à des réactions croisées, la fraction 10, identifiée à la fraction L, est la plus souvent rencontrée, suivie de la fraction 8 (D).

L'exception mentionnée ci-dessus a été interprétée par quelques auteurs comme un argument militant en faveur de l'identité d'*A. fumigatus* et d'*A. fischeri*, ce dernier représentant la forme parfaite, ascosporée. Cette opinion est contestée par BIGUET.

b) Protéine C et substance X :

- Protéine C :

On sait que cette protéine est présente dans les sérums de certains patients atteints de maladies diverses ayant un caractère infectieux ou inflammatoire. Elle est en particulier souvent présente dans le sérum des malades atteints d'affections parasitaires, mais elle n'a aucune spécificité.

En 1964, LONGBOTTOM et PEPYS (92) avaient montré que certains antigènes métaboliques d'*A. fumigatus* contenaient une substance susceptible d'induire de fausses réactions positives lorsqu'ils étaient testés contre des sérums humains riches en protéine C.

Utilisant des sérums humains de ce type (sérums P. C.) comme révélateurs, BIGUET et Coll. (21, 27) constatent de même qu'une substance C existe dans tous les extraits antigéniques d'Aspergillus (sauf *A. flavus* et *A. flavus orizae*).

Cette substance forme avec les sérums P.C. + un précipité qui apparaît dans les 18 premières heures, et qui est soluble dans une solution de citrate de soude à 5 g %. Elle est présente dans l'antigène cellulaire *A. fumigatus* dès le 13ème jour de la culture, et dès le 15ème jour dans l'antigène métabolique.

- Substance X :

Certains extraits antigéniques *A. fumigatus* contiennent en outre une substance énigmatique qui détermine avec les sérums P.C. l'apparition d'un précipité tardif (48 heures), insoluble dans le citrate de soude à 5 %.

- Localisation de ces substances sur les immuno-électrophorégrammes :

L'arc soluble (protéine C) est cathodique (-). Il débute approximativement sous la cupule de départ de l'antigène. Il est assez net et assez fin, mais, bien visible à frais, il fixe mal les colorants habituels des protéines (Amidoschwarz, Ponceau S).

L'arc insoluble de la substance X est épais ; ses contours sont moins nets ; il a la forme d'une tâche courbe et se situe en position médiane, juste sous la cuve de départ de la préparation.

2) *Les critères de spécificité des réactions :*

a) Les arcs majeurs :

TRAN VAN KY et Coll. (154) étudient les immuno-électrophorégrammes de 100 sérums,de malades atteints ou fortement suspects d'aspergillose. Chacun de ces sérums révélé par les différents antigènes *A. fumigatus* , fait apparaître un certain nombre d'arcs, compris entre 2 et 18. En tout, 20 arcs différents sont identifiés, recensés et numérotés de A à T. Leur fréquence d'apparition est extrêmement variable, de telle sorte que 4 d'entre eux apparaissent privilégiés : ce sont les arcs C, constant, J, présent 96 fois, M, 74 fois et F, 65 fois. D'autres, au contraire, s'avèrent tout à fait exceptionnels, tels les arcs I, P, N, Q et S.

Nous empruntons à ces auteurs le tableau IV qui rend compte de ces faits.

(Voir tableau IV page suivante).

PRECIPITINES				*A*	*B*	*C*	*D*	*E*	*F*	*G*	*H*
Nombre de sérums révélant les précipitines				25	12	100	22	10	65	19	12
I	*J*	*K*	*L*	*M*	*N*	*O*	*P*	*Q*	*R*	*S*	*T*
4	96	14	44	74	3	7	4	2	31	2	8

TABLEAU IV - Identification des précipitines révélées par le sérum de 100 malades atteints d'aspergillose.

Spécificité antigénique de ces fractions.

Nous avons vu précédemment que les réactions croisées entre les différentes espèces de champignons ou de levures sont représentées par les fractions L et D. Les auteurs, en effet, n'obtiennent aucun arc de précipitation sur les immuno-électrophorégrammes lorsqu'ils opposent les sérums ne contenant que les 4 précipitines C, J, M, et F, aux extraits antigéniques, tirés soit d'Aspergillus d'espèces différentes, soit d'autres champignons filamenteux, ou bien encore de levures. Nouvelle confirmation de la spécificité de ces fractions est apportée par la réduction progressive du nombre des arcs après exérèse d'un aspergillome chez un malade ; cette réduction ne laisse en dernier lieu subsister que les 4 arcs correspondant justement aux fractions incriminées, précédant leur disparition complète, test de guérison.

La constance de la fraction C (100 %) et sa spécificité non seulement de genre, mais d'espèce est d'une importance capitale pour le diagnostic, puisque sa seule présence sur les immuno-électrophorégrammes qui ne révèleraient éventuellement qu'un seul arc de précipitation, permet cependant d'affirmer que le sujet a bien eu avec *A. fumigatus* un contact immunisant.

Nous allons voir que d'autres éléments permettent son identification de façon irréfutable, et affirment sa spécificité.

b) La caractérisation enzymatique :

- **Mise en évidence de deux activités chymotrypsiques sur les immuno-électrophorégrammes :**

Selon une technique de caractérisation enzymatique mise au point par URIEL, il est possible de localiser deux activités chymotrypsiques dans l'antigène *A. fumigatus* sur les immuno-électrophorégrammes réalisés avec des antisérums homologues. L'une d'elles (chymotrypsine II) est toujours présente quel que soit le nombre de précipitines révélées ; elle est portée par le complexe antigène-précipitine C, dont la constance sur les diagrammes et la spécificité ont déjà été précisées. L'autre (chymotrypsine I) est inconstante ; elle n'apparaît en général, que sur les immuno-électrophorégrammes des sérums riches en précipitines (10 ou plus). Aussi bien n'est-elle d'aucune utilité pour le diagnostic qualitatif.

Contrôle de la spécificité de ces activités vis-à-vis de l'antigène *A. fumigatus* :

- aucun sérum humain ou animal immunisé contre différentes espèces fongiques, levuraires ou vermineuses, ne met en évidence ces activités lorsqu'on l'oppose à l'extrait antigénique d'*A. fumigatus*.

- aucun sérum humain ou animal anti *A. fumigatus* n'objective cette activité chymotrypsique en présence d'antigènes hétérologues variés.

Cependant des sérums très riches en précipitines anti *A. fumigatus*, et produisant 1 ou 2 arcs de précipitation vis-à-vis des autres espèces aspergillaires, peuvent révéler dans les antigènes *A. flavus* et *A. orizae v. effusus* une activité chymotrypsique ; mais cette dernière est différente des deux précédentes : en effet, l'arc qui la supporte croise ceux des activités chymotrypsiques I et II, au lieu de fusionner avec eux par leurs extrémités.

- **Mise en évidence d'une activité catalasique (156, 157) :**

L'Ecole Lilloise,en outre, a caractérisé au niveau de l'arc J, une activité enzymatique du type catalasique ; sa mise en évidence, fort simple, est réalisée par un bref contact avec de l'eau oxygénée à 5 volumes, ou bien par des réactions colorées.

Contrôle de la spécificité de cette activité vis-à-vis de l'antigène *A. fumigatus* :

Cette activité se manifeste 97 fois sur 100 avec les sérums possédant de 2 à 19 précipitines. Cette fréquence est celle avec laquelle apparaît l'arc J.

Cependant, quand on oppose à l'antigène *A. fumigatus* des immun-sérums antifongiques hétérologues, et inversement à des sérums anti *A. fumigatus* des antigènes hétérologues, on peut obtenir des réactions croisées partielles avec un certain nombre de ceux-ci, et en particulier, avec les antigènes *A. flavus* et *A. orizae v. effusus* , comme nous l'avions vu pour les activités chymotrypsiques. En ce qui concerne les autres antigènes fongiques, pour qu'une activité catalasique d'identité partielle se produise, il faut que le sérum anti *A. fumigatus* qu'on leur oppose possède au moins 8 précipitines.

Un pourcentage minime d'erreur pourrait donc se produire s'il n'était assez facile de distinguer ces activités d'identité partielle de l'activité catalasique produite par l'antigène *A. fumigatus* en présence d'un antisérum homologue : l'arc qui supporte celle-ci croise ceux qui supportent celle-là, alors qu'en réaction d'Ouchterlony comme en immuno-électrophorèse, les arcs identiques fusionnent par leurs extrémités.

Comme en outre, la pathologie aspergillaire chez l'homme relève pratiquement en exclusivité d'*A. fumigatus*, les sérums humains immunisés fortement contre les autres espèces aspergillaires sont extrêmement rares.

De ces données, il découle que l'arc J est lui aussi, spécifique.

III - TECHNIQUE.

Nous serons volontairement très bref sur ce chapître en raison du caractère général de ces réactions immunologiques, maintenant couramment utilisées dans les laboratoires de biologie.

1 - REACTION DE DOUBLE DIFFUSION (R.d'OUCHTERLONY) (119).

- Principe :

Sérum et antigène diffusent en agarose.

Lorsqu'ils arrivent au contact l'un de l'autre,il se produit dans le gel une précipitation, qui prend la forme de traits ou d'arcs, et qui correspond aux complexes antigènes-anticorps.

La diffusion se fait en atmosphère humide à température ambiante pendant 24 heures, puis à 4° pendant la même durée (fixation).

Les plaques sont ensuite rincées pendant 24 heures sous un courant lent de sérum physiologique tamponné à pH 8,2 (Tampon Véronal sodé 50 g p.1000) ; le but de ce rinçage est de supprimer la plus grosse partie possible des éléments qui n'ont pas précipité, la Sérum-Albumine en particulier, dont la présence est très gênante au moment de la coloration.

Les plaques sont immergées pendant 1 heure 15 dans une solution de citrate de soude à 5 % (dissolution de l'arc de la protéine C), rincées à nouveau quelques minutes, puis séchées sous ventilation froide ou tiède.

Chaque sérum est révélé par les antigènes de :

A. fumigatus, (2 souches)
A. flavus,
A. nidulans,
A. niger,
et Candida albicans.

2 - L'IMMUNO-ELECTROPHORESE.

Basée sur le même principe que la réaction d'Ouchterlony, elle en diffère par le fait qu'une électrophorèse préalable sépare les différentes fractions qui constituent la mosaïque antigénique. On obtient de la sorte un étalement des arcs entre l'anode et la cathode en fonction de la charge électrique des fractions antigéniques et de leur masse (l'arc A est le plus cathodique, l'arc T le plus anodique).

L'immuno-électrophorèse associe donc une électrophorèse de l'antigène à une réaction de double diffusion. Les conditions d'examen sont les suivantes :

D.D.P. 20 volts aux extrémités des plaques.
F.I. 0,1.
Temps de migration 5 heures 30.

Lorsque le sérum a été placé dans la gouttière (*) tout se passe comme dans la réaction d'Ouchterlony.

3 - REVELATION DES ACTIVITES ENZYMATIQUES.

a) Mise en évidence de l'activité chymotrypsique:

La caractérisation de l'activité chymotrypsique au niveau du complexe C spécifique requiert l'utilisation d'un antigène frais. Les antigènes lyophilisés, et souvent conservés plus ou moins longtemps, ne donnent à cet égard, que des résultats inconstants et non reproductibles. TRAN VAN KY et Coll. (157) préconisent l'emploi d'un extrait antigénique de cultures jeunes (21 jours), obtenu après dialyse pendant 12 heures dans l'eau courante à 4°, puis dans une solution de Polyvinyl-Pyrrolidone à 50 % jusqu'à ce que l'extrait soit concentré 25 fois (3 à 4 heures). Même dans

(*) Le sérum est utilisé concentré deux fois.

ces conditions de préparation, l'antigène ne devra pas être conservé plus de 2 jours à 4°.

Au moment de la mise en évidence de cette activité, on réalise d'une part :

- *La solution A :*

N Acétyl DL Phénylalanine béta naphtyl ester (Substrat chromogénique)	5 mg
Diméthylformamide	2 mg

d'autre part :

- *La solution B :*

Diazo Blue B (Réactif chromogène)	10 mg
Tampon Tris HCl 0,05 M pH 7,4	20 ml

Le mélange de A et de B donne une solution rouge que l'on laisse agir à 37° sur les plaques pendant 5 à 10 minutes ; au bout de ce temps, celles-ci sont traitées par l'acide acétique à 2 % afin de fixer la coloration ; les complexes qui supportent les activités chymotrypsiques ont libéré le béta naphtyl, qui se couple au réactif chromogène ; ces complexes se colorent donc en rouge violet.

Les considérations qui ont précédé montrent l'importance capitale de cette coloration, essentielle en particulier lorsqu'un sérum ne contient que quelques précipitines.

b) *Mise en évidence de l'activité catalasique au niveau de l'arc J :*

Elle correspond à la réaction :

$$2\,H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} 2\,H_2O + O_2,$$

et s'obtient en immergeant les plaques pendant quelques secondes dans une solution-substrat d'eau-oxygénée à 10 volumes. L'activité catalasique se manifeste par l'apparition

de très fines bulles d'oxygène au niveau du complexe J.

Il est prudent de faire sécher les lames à froid si l'on veut rechercher cette activité, la chaleur étant un inhibiteur des catalases. Cette opération est longue, en moyenne 12 heures, avec un appareil du type séchoir à cheveux ordinaire.

4 - COLORATION.

Bien qu'un certain nombre d'arcs soient visibles à l'examen direct des plaques, il est cependant indispensable de les colorer pour assurer leur individualisation de manière plus nette.

Pour ce faire, on traite les préparations avec une solution d'Amidoschwarz pendant 3 à 5 minutes, puis on décolore le fond par l'acide acétique à 5 %. Les arcs de précipitation sont colorés en bleu, et peuvent être aisément décomptés.

IV - RESULTATS.

Ces différentes opérations nécessitent un temps total minimum de 5 jours.

Lorsque la réaction d'Ouchterlony donne lieu à un très grand nombre de complexes antigène-anticorps, leur dénombrement peut être très difficile.

Nous pensons en fait, que la recherche des activités enzymatiques doit se faire de préférence sur cette réaction, et le dénombrement des arcs sur l'immuno-électrophorégramme.

Spécificité : les résultats sont donnés avec une triple sécurité :

a) identification des arcs selon leur emplacement sur l'immuno-électrophorégramme ;

b) mise en évidence des activités chymotrypsiques ;

c) mise en évidence de l'activité catalasique.

V - TITRAGE DES ANTICORPS CIRCULANTS.

Il fait appel à une réaction de déviation du complément qui s'effectue dans les mêmes conditions que la réaction de Kolmer appliquée au diagnostic de la syphilis; elle nécessite donc l'emploi d'un antigène titré, pour chaque lot de sérums, par rapport à un antigène ou à un sérum positif de titre connu.

En fait, du point de vue qualitatif, les résultats fournis par cette technique ne semblent pas supérieurs à ceux que donne l'immuno-électrophorèse. Du point de vue quantitatif, il est difficile de tirer des conclusions du titre des anticorps, puisqu'il n'existe pas une relation obligatoire entre celui-ci et l'acuite de l'atteinte. En revanche, l'intérêt de ce dosage réside essentiellement dans la surveillance sérologique des malades traités ; alors que pour BIGUET, CAPRON et TRAN VAN KY (17, 19),"il s'agit d'une technique simple, fidèle, permettant un diagnostic précoce, mais dont la sensibilité paraît parfois un peu insuffisante", pour WEILL, PESLE et MEHL (165, 166), au contraire, la réaction de déviation du complément serait un peu plus sensible que l'immuno-électrophorèse. Nous nous efforçons de mettre actuellement au point cette technique, mais nous n'avons pas encore acquis une expérience suffisante pour émettre une opinion personnelle sur la valeur réciproque des deux méthodes.

Chapitre II

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Bien que nous ayions pu identifier par immuno-électrophorèse un certain nombre de précipitines spécifiques d'*A. fumigatus* chez 60 malades parmi ceux dont le sérum nous a été confié, il ne nous a pas été possible de rassembler absolument toutes les observations, pour les présenter en temps opportum. L'Aquitaine est grande, et nous n'avons pu nous rendre dans tous les établissements dont certains sont très éloignés ; les commentaires suivants sont inspirés des 53 cas que nous connaissons le mieux (tableau II).

Les premières observations d'aspergillose broncho-pulmonaire qui furent publiées concernaient toutes des malades exerçant les professions bien particulières de gaveurs de pigeons ou de peigneurs de cheveux ; cette mycose apparaissait ainsi comme une maladie professionnelle, survenant chez des personnes appelées à manipuler quotidiennement des graines ou des farines moisies.

Alors que ces professions ont depuis longtemps disparu, l'aspergillose broncho-pulmonaire, au contraire, après une période d'oubli, se rappelle à nous avec une fréquence de plus en plus grande, jusqu'à devenir une préoccupation courante des services de pneumophtisiologie; en fait, des conditions nouvelles sont apparues, et avec elles une maladie aspergillaire qui n'est plus tout à fait

la même qu'à l'époque ou Virchow, Dieulafoy et Renon en publiaient les premières observations. Nous nous proposons donc d'envisager brièvement les circonstances dans lesquelles se manifeste actuellement cette affection, c'est à dire le terrain sur lequel elle se greffe : cette notion est capitale à nos yeux en matière de mycose ; nous limiterons cette étude aux formes que nous avons eu l'occasion d'observer personnellement.

I - RAPPEL SUCCINCT DES PROCESSUS DE DEFENSE DE L'APPAREIL BRONCHO-ALVEOLAIRE : INCIDENCE DE CERTAINES THERAPEUTIQUES SUR LEUR MECANISME.

Rappel histologique.

Les voies respiratoires sont revêtues d'un épithélium constitué par des cellules cylindriques ciliées et des cellules caliciformes (*), dont la sécrétion joue le rôle mécanique d'un piège; par sa composition, (transferrine, lysozyme, globulines immunes) elle représente en outre un milieu biologique actif dans la lutte contre l'infection.

Les cellules ciliées, par les battements de leurs cils, acheminent vers les voies aériennes supérieures, le mucus et les poussières inhalées.

Dans les alvéoles, on trouve de grandes cellules libres de 20 à 50 µ, qui contiennent des lysozomes en grande quantité ; ce sont les macrophages,dont le pouvoir phagocytaire est très élevé.

Ainsi l'épuration microbienne ou fongique de l'appareil respiratoire est assurée essentiellement par l'association d'un facteur mécanique : la sécrétion muqueuse, et d'un facteur cellulaire : le macrophage alvéolaire.

*(*) excepté dans les bronchioles terminales de moins de 1/2 mm de diamètre.*

Du point de vue expérimental, chez la souris et chez le cobaye soumis à une inhalation massive de spores aspergillaires (59, 145, 151) on constate que les macrophages ont phagocyté la plupart de celles-ci quelques heures seulement après l'inhalation : les lysosomes viennent s'accoler aux vacuoles qui contiennent les éléments phagocytés,et y déversent leur contenu enzymatique ; les spores disparaissent rapidement, l'épuration est totale au bout de 12 jours (151).

Chez les mêmes animaux traités au préalable par des corticoïdes, on constate que les macrophages ne sont plus capables de détruire les spores,qui conservent leur pouvoir germinatif (144, 145) et peuvent envahir les cartilages bronchiques, et le parenchyme pulmonaire ; la souris constitue rapidement une aspergillose diffuse souvent mortelle ; et Sidransky conclut en supposant que les "corticoïdes interviennent au plus intime de la cellule, peut-être en empêchant le contenu des lysosomes de se déverser dans les vacuoles".

Les antibiotiques jouent à un degré moindre, un rôle analogue sur le plan expérimental ; dans la thérapeutique des affections respiratoires chez l'homme, ils permettent la détersion des lésions et suppriment l'antagonisme modérateur qui existe entre les agents bactériens et les champignons, qui peuvent dès lors se développer librement (104, 106, 107) leur responsabilité est donc considérable, dans la constitution ultérieure des aspergilloses, dont ils se sont fait "les alliés" selon l'expression de Lochard (90).

Mais d'autres traitements sont encore capables de favoriser cette évolution, tels les antimitotiques et les radiations, ou encore certains agents comme les poussières (silice en particulier), et le tabagisme qui altère, comme l'on sait, le transport muqueux et l'activité du macrophage (151) ; leur rôle d'appoint n'est peut-être pas négligeable.

II - LE TERRAIN.

L'aspergillose broncho-pulmonaire apparaît actuellement dans la très grande majorité des cas comme la complication d'un état pathologique préexistant dont le malade porte les séquelles (104) ; l'anamnèse et l'examen du patient, - d'ailleurs souvent connu depuis longtemps par le pneumophtisiologue - en donnent la confirmation.

1) Dans le cas des aspergillomes broncho-pulmonaires, il s'agit la plupart du temps de pneumopathies qui ont suscité la formation d'une cavité en rapport avec l'arbre aérien ; ces cavités sont en général bien détergées ; le brassage de l'air y est réduit, et les moyens de défense que nous avons cités précédemment y sont considérablement diminués, sinon nuls. Certes, on peut admettre la possibilité de nidification d'un aspergillome dans une bronche apparemment normale qu'il dilate secondairement ; c'est ainsi que DEVE en 1938 concevait le "Mégamycétome intra-bronchectasique" (49) et l'on sait que plus tard MONOD a repris cette explication pathogénique sous le terme "d'aspergillome bronchectasiant" (108) ; par la suite, LAHOURCADE a proposé une théorie séduisante du mécanisme générateur d'ectasie (82, 83, 84). Quoi qu'il en soit de l'aspergillome bronchectasiant, il nous paraît logique de penser qu'il résulte d'une greffe sur une lésion infraclinique ou infraradiologique antérieure.

2) L'aspergillose bronchique allergisante survient le plus souvent chez des malades qui présentent depuis longtemps des manifestations atopiques, ainsi qu'un trouble du drainage bronchique ou de la ventilation, consécutifs souvent à des bronchiectasies ; nous n'en avons observé que 5 cas dont 4 ont fait l'objet de la thèse de MEYRAN (103) Le cinquième malade (Observation n°48, Tableau II) est un asthmatique ancien atteint de tuberculose pulmonaire en 1968, mais devenu abacillaire ; aucune image n'évoquait le diagnostic, porté au hasard d'une enquête systématique ; *A. fumigatus* devait d'ailleurs être isolé par la suite de son expectoration.

3) La fréquence de l'aspergillose pleurale, connue depuis l'observation de CLELAND (1924) augmente régulièrement.

Nous en avons retenu 11 cas comprenant 6 aspergilloses en nappe et 5 aspergillomes. Il s'agit dans presque tous les cas d'individus qui ont bénéficié d'une interven - tion chirurgicale thoraco-pulmonaire, et chez lesquels persiste une fistule permettant une large communication entre la cavité pleurale et les bronches, comme l'ont bien montré MONOD (107), TARDIEU (147), VOISIN (162) et KRAKOWKA (79). L'observation de Madame VIN.. en est une illustration. Dans un certain nombre de cas, il s'est agi d'un pneumothorax thérapeutique longtemps entretenu et fistulisé dans les bronches,

Ainsi, plus qu'à un accroissement du génie pathogène de l'Aspergillus, il semble bien que l'augmentation actuelle du nombre d'aspergilloses observées soit dû à l'emploi nécessaire de certaines thérapeutiques et cette mycose nous apparaît être souvent une maladie iatrogène.

Que reste-t-il, dès lors, des formes historiques décrites par leurs premiers auteurs ? Si nous insistons sur le caractère ubiquitaire de l'*A. fumigatus*, nous reconnaissons volontiers que la densité atmosphérique de ses spores n'est pas égale en tous lieux ; celles-ci sont plus abondantes en milieu rural, ce qui n'a rien d'étonnant si l'on se souvient que les grains et les fourrages sont parmi les substrats favoris de cette moisissure. Outre les premières observations, parmi les quelques centaines de cas actuellement publiés, il en est qui surviennent chez des sujets particulièrement exposés, par leur profession ou leur habitat, aux diverses manifestations de l'aspergillose : tels en particulier les malades cités par MARTIN-LALANDE et coll. (98), par MEYER et coll. (101) par WERNER (167), par ARGABRITE et coll. (2) par HINSON et coll. (76).

Il est donc encore utile d'orienter l'enquête dans ce sens, à la recherche du contage (114). Deux des observations que nous avons recueillies pourraient correspondre à une telle éventualité : il s'agit dans le premier cas (Obs. THY...n°35, tableau II) d'une femme de 40 ans dont une partie des tissu alvéolaire est détruite

par une ancienne sclérose et qui héberge par passion à l'intérieur de sa maison une cinquantaine d'oiseaux, colombes, tourterelles, canards ; elle présente 18 arcs de précipitation vis-à-vis d'*A. fumigatus*, ainsi que des précipitines vis-à-vis des déjections de pigeons et de canards (Pr. MOLINA)

Le second malade (obs. n°8 p. 48) est un homme de 76 ans, sans antécédent tuberculeux, qui a fait profession d'un important commerce d'oiseaux. Il présente un volumineux aspergillome en dehors de toutes possibilités chirurgicales, et extrêmement "hémoptoïsant" ; 12 précipitines sont mises en évidence dans son sérum.

Il n'est pas impossible que les oiseaux, dont se sont entourés ces deux personnes ou bien les graines stockées, aient été à l'origine de la contamination ; ces étiologies professionnelles ou maniaques, pour rares qu'elles soient devenues, méritent d'être recherchées.

Ainsi, sans nier la possibilité d'une aspergillose véritablement primitive, nous estimons son éventualité fort rare, et nous croyons que l'on peut considérer, dans la règle, l'aspergillose broncho-pulmonaire comme une affection seconde.

III - L'AGE.

La répartition de nos observations dans les différentes tranches d'âge se fait de la façon suivante :

- malades de moins de 30 ans..... 3 cas
- malades de plus de 30 ans..... 49 cas.

Nous avons relevé dans la littérature un cas d'aspergillose pulmonaire survenu chez une fillette de 2 ans, au décours d'une coqueluche, cité par NEIMANN et coll (113) et deux cas chez des enfants de 12 et 15 ans atteints l'un et l'autre de mucoviscidose (99). Mais il faut bien admettre que cette affection est pratiquement ignorée des pédiatres ; en effet, sa pathogénie comme nous l'avons vu, explique sa distribution presque exclusive chez l'adulte. Les 3 plus jeunes de nos malades ont d'ailleurs des antécédents susceptibles de justifier la complication actuelle :

- Melle BON... (21 ans) est une asthmatique dont l'arbre bronchique est porteur de dilatations diffuses,
- Monsieur GUI... (28 ans) a été atteint en 1969 d'une tuberculose excavée.
- L'enfant GUE... (12 ans) porte es lourdes séquelles d'une staphylococcie pulmonaire, à type de bulles bilatérales.

IV - LES ANTECEDENTS.

La tuberculose pulmonaire est de toute évidence le principal pourvoyeur de cette pneumopathie mycosique, qu'il s'agisse des aspergillomes intracavitaires, de l'aspergillose pleurale et éventuellement, mais avec une moindre fréquence de l'aspergillose bronchique.

Si l'on regroupe sous cette étiologie les différentes formes qu'elle peut prendre, on la retrouve avec certitude dans 38 observations. Il s'agit la plupart du temps de tuberculose excavatrice ; les séquelles en sont des cavernes guéries et détergées, à paroi bien épithélialisée, qui font,quelques années plus tard, le lit logique d'un aspergillome ; c'est la forme la plus fréquente.

D'autre part, ces cavernes peuvent avoir bénéficié d'une collapsothérapie, comme il était courant de le faire à une certaine époque, et il arrive que l'on assiste ensuite à l'évolution d'une aspergillose pleurale soit diffuse en nappe, soit en masse dans une poche résiduelle. La pleurésie tuberculeuse enfin ne peut-être écartée, si elle a permis à un moment donné, l'ensemencement aspergillaire de la plèvre, à la faveur d'une communication avec l'arbre bronchique (observation STR..., GALL...).

Nous avons regroupé dans le tableau V , les antécédents relevés chez les 53 malades de notre série. (voir tableau V page suivante).

Aspergillose intracavitaire (35 cas)	Tuberculose pulmonaire excavée.....	25
	Tuberculose pulmonaire probable.....	3
	Abcès du poumon.....	1
	Straphylococcie pulmonaire.....	1
	Infarctus pulmonaire post traumatique.....	1
	Sclérose pulmonaire.....	1
	Antécédents inconnus.....	2
	Pas d'antécédents connus.....	1
Aspergillose pleurale (11 cas)	Pneumothorax thérapeutique pour tuberculose.....	5
	Tuberculose simple.....	3
	Interventions chirurgicales pour tuberculose.....	2
	Pleurésie purulente non tuberculeuse	1
Aspergillose bronchique (5 cas)	Manifestations allergiques associées à la tuberculose	2
	Asthme ou autres manifestations allergiques.....	3
Aspergillose de localisation non précisée (2 cas)	Pneumothorax thérapeutique pour tuberculose	1
	Pneumothorax spontané.....	1

Tableau V

Nous avons d'autre part emprunté à GERNEZ-RIEUX et coll. (68) un tableau qui résume les étiologies les plus fréquentes à propos de 104 cas observés dans la région du Nord entre 1955 et 1967.

Aspergillose intracavitaire (87 cas)	Cavités d'origine tuberculeuse	
	- tuberculose simple.....	43
	- pneumoconio-tuberculose.....	13
	Cavités d'origine pneumoconiotique.....	7
	Cavités résiduelles d'abcès pulmonaires	9
	Nécrose d'un néoplasme bionchique	2
	Dystrophies polykystiques.....	3
	Bulle d'amphysème.....	1
	Cavité séquellaire de kyste hydratique	1
	Trajet de plaie par balle.....	1
	Cavité d'origine indéterminée.....	7
Aspergillose bronchique (9 cas)	Sans manifestations allergiques associées.....	3
	Avec asthme et infiltrats eosinophiles récidivants.....	6
Aspergillose pleurale (8 cas)	Après pyopneumothorax tuberculeux	6
	Après intervention chirugicale thoracique	2

Tableau VI

Il est à noter que la vocation plus agricole de l'Aquitaine nous prive des antécédents de pneumoconiose, relativement fréquents dans cette région industrielle et minière.

V - LES HEMOPTYSIES.

HENRICI en 1939 découvrait une endotoxine aspergillaire hémolytique et fibrinolytique, favorisant la transformation du plasminogène en plasmine active. Les lésions tissulaires d'endartérite "ectasiante" en particulier, déjà observées par DEVE au voisinage de la colonie fongique

sont dues à son action qui explique, par conséquent, les hémoptysies si fréquentes dans l'aspergillose. Un phénomène pneumatique d'hyperpression (LAHOURCADE,83) peut se surajouter dans la loge d'un aspergillome, aggravant encore le risque hémorragique.

Lorsqu'elles existent, les hémoptysies sont en général peu abondantes, constituées de sang rouge et récidivantes à des intervalles de temps plus ou moins longs (104) ; elles peuvent dans certains cas être favorisées par le décubitus (127).

Leur fréquence est variable selon les formes de l'aspergillose et selon les auteurs :

- HERTZOG et coll. (75) la signalent 14 fois sur 21 observations d'aspergillomes,
- Pour ORIE et coll. (118) elles sont présentes 14 fois, absentes 33 fois (inconnues 4 fois) sur une série de 51 malades.
- Selon MONOD cité par MORETTI et coll. (111) l'hémoptysie ouvre la scène dans 86 % des cas.
- Pour LE BRIGUAND et coll (86) enfin, elle existe 74 fois sur 97 aspergillomes recensés dans la littérature.

Nous avons représenté sur le tableau VII sa fréquence par rapport aux différentes formes d'aspergillose, dans la série que nous rapportons.

	Nombre	*Hémoptysie*	*Pas d'hémoptysie*	*Inconnu*
Aspergillose intracavitaire	35	16	16	3
Aspergillose pleurale	11	5	6	0
Aspergillose bronchique	5	1	4	0
Localisation indéterminée	2	1	1	0
TOTAL	53	23	27	3

Tableau VII

Au total, l'hémoptysie fait partie du tableau clinique 23 fois - encore ne s'agit-il 3 fois que de crachats hémoptoïques (obs. HOR..., CHO..., MEU...) elle en est exclue 27 fois.

Leur gravité : S'il s'agit dans la majorité des cas d'hémoptysies de faible ou de moyenne abondance, elles peuvent revêtir parfois un caractère certain de gravité, soit en raison de leur volume, soit à cause de leur répétition, les statistiques à cet égard sont suffisamment convaincantes :

- 2 anémies inférieures à 2.000.000 de globules rouges et 2 décès par hémoptysie selon HERTZOG et coll. (74, 75) sur 21 cas d'aspergillomes.
- 6 décès par hémoptysie sur 39 malades inopérables selon GERNEZ-RIEUX et coll. -(68).
- 2 décès et 3 anémies graves pour PERSONNE (126) sur une série de 30 malades.

Sur les 35 cas d'aspergillose cavitaire que nous rapportons ici, au nombre desquels on compte 29 aspergillomes, un malade inopérable (obs. DAN...) présente depuis plusieurs mois une hémoptysie quotidienne qui a entraîné à la longue une anémie sévère aux environs de 2.000.000 de G.R. et qui nécessite des transfusions périodiques ; un autre (obs. GRO...) opéré, a dû recevoir, dans les jours qui ont suivi l'intervention, 8 flacons de sang ; un troisième, enfin (obs. TAS...) inopérable est décédé des suites d'une hémoptysie foudroyante. Il nous semble en effet que le caractère très hémorragique des interventions et les suites opératoires souvent difficiles (86, 106), constatés par la plupart des auteurs,sont sous la dépendance des mêmes phénomènes toxiques locaux qui déterminent les hémoptysies ; il est à noter également que la ponction pleurale pratiquée chez 2 malades (obs. ARN..., GEO...) a ramené régulièrement un liquide très hématique. L'on sait d'autre part, que PESLE et coll. (128) ont montré l'action antagoniste de l'acide epsilon amino caproïque et de l'inhibiteur de Kunitz sur cette endotoxine, ouvrant par là d'intéressantes perseptives thérapeutiques.

VI - ISOLEMENT D'A. FUMIGATUS (sur 38 malades).

Nous serons très bref sur cette rubrique, déjà envisagée(p.76).L'étude mycologique des crachats et des produits d'aspiration endobronchique ne donne que des renseignements inconstants ; en effet, l'isolement du champignon n'est obtenu ici que dans un peu plus de la moitié des cas. Toutefois, il est inutile de souligner l'intérêt diagnostique considérable qui s'attache à l'obtention d'une culture positive.

- *A. fumigatus* présent dans les crachats ou les produits de bronchoaspiration 21 fois
- *A. fumigatus* absent de l'expectoration 17 fois
  - présent dans le liquide pleural 4 fois
  - présent sur pièce opératoire 6 fois

VII - LES SIGNES RADIOLOGIQUES.

L'aspect radiographique qui domine cette question est la classique image en grelot décrite par DEVE (49) immédiatement évocatrice du diagnostic. Comme y insistent beaucoup d'auteurs (143, 126), l'aspergillome n'a cependant pas l'exclusivité de cette image qui peut également évoquer un kyste hydatique décollé, un tuberculome excavé, un cancer périphérique, etc... D'autre part, l'image d'un aspergillome intracavitaire n'est pas toujours celle d'un grelot, et l'on connait des images pleines (74) -notre observation GALL... en est une illustration-, des images d'infiltrats hétérogènes non spécifiques, des images macronodulaires ou micronodulaires (46) faisant porter le diagnostic de tuberculose, même en l'absence de B.K.

Enfin, lorsqu'un aspergillome est mort, évolution spontanée assez classique, il se comporte comme un corps étranger séquestré qui devient le siège d'une suppuration jusqu'alors neutralisée (41,98). Dès lors, sa morphologie se modifie, il se désagrège, devient pâteux (32) et perd son aspect caractéristique.

Le diagnostic radiologique des aspergilloses en nappe, bronchiques ou pleurales, est encore plus difficile puisqu'il n'existe souvent pas d'autre image que celle de la lésion qui lui a permis de se développer.

Enfin, les formes de début et les formes latentes peuvent n'avoir aucune expression radiologique, ou ne se manifester que par des modifications discrètes des images, connues antérieurement : épaississement des parois d'une cavité ou de son bas-fond (55, 68), épaississement d'une plèvre ; dans une observation de PRIGNOT et DEWIL (132) le développement d'un aspergillome dans une caverne s'est d'abord manifesté par une opacité annulaire qui s'est progressivement comblée pour donner l'image en grelot. Et GERNEZ-RIEUX et coll. (68) devant la pauvreté des signes de début écrivent : "la notion de transformation récente d'une cavité résiduelle, connue parfois depuis plusieurs années, revêt un intérêt diagnostique capital et doit inciter à mettre en oeuvre, même en l'absence de toute symptomatologie clinique, les tests biologiques qui apporteront la preuve de la greffe aspergillaire".

VIII - IMPORTANCE DE L'IMMUNO-ELECTROPHORESE.

L'immuno-électrophorèse a d'abord et avant tout une valeur *qualitative*. Elle permet de déceler la présence de précipitines spécifiques dans le sérum d'un sujet immunisé (*). Remarquablement sensible, elle est capable. d'identifier un certain nombre d'aspergilloses latentes, avant qu'apparaissent les manifestations cliniques ou radiologiques (70) ; tel est le cas dans 4 de nos observations (TAR..., RIE... HAI..., DRA...).

(*) Notons que ces anticorps sont des témoins de l'infection, mais ne peuvent entrer en jeu de manière active dans la défense contre cette mycose.

Dans une certaine mesure, les résultats qu'elle apporte permettent en outre une appréciation quantitative de l'immunisation par l'évaluation du nombre de complexes antigène-précipitine sur l'immuno-électrophorègramme. Une mise au point à ce sujet est cependant nécessaire :

Théoriquement, le nombre de précipitines augmente en fonction de l'imprégnation de l'organisme par les antigènes aspergillaires ; les précipitines qui apparaissent les premières sont très généralement les plus spécifiques et celles qui persisteront le plus longtemps après la fin de la maladie (BIGUET et coll.).

Dans la réalité, il n'existe qu'une relation inconstante entre l'ancienneté ou l'importance de cette imprégnation et le nombre de précipitines élaborées par le malade.

Sur le plan expérimental, en effet, les lapins immunisés avec le même antigène ne se comportent pas tous de la même manière ; les uns s'avèrent de bons producteurs d'anticorps, les autres médiocres, de sortes que le nombre d'arcs obtenus finalement lorsqu'on oppose leur sérum à l'antigène *A. fumigatus* peut varier dans des proportions sensibles.

Nous avons constaté chez l'homme, à peu près la même chose. Il semble en effet que le nombre de précipitines est sous la dépendance de certains facteurs :

- d'une part, la capacité de l'individu à produire des anticorps. Cette aptitude fait intervenir l'âge du sujet, les tares dont il peut être porteur, l'efficacité de ses systèmes de défense, etc...
- d'autre part, la qualité antigénique de l'Aspergillus hébergé. Or, sur ce plan, les antigènes produits par les différentes souches isolées chez les malades atteints d'aspergillose donnent des résultats extrêmement variables lorsqu'on les oppose à un sérum connu ;
- enfin, l'intimité des contacts qui existent entre le parasite et son hôte, et nous savons que l'aspergillose étant, sauf exception, une mycose superficielle, ces contacts sont réduits ; en outre, les cavités dans lesquelles se développent le plus souvent les aspergillomes ont en général une paroi épaisse et fibreuse à travers laquelle les échanges sont limités (obs. GRO...).

Le nombre de précipitines présentes dans le sérum est en quelque sorte une résultante de ces différents éléments. Nous ne voulons en donner que deux exemples.

OBSERVATION AUM... (n° 2 tableau II).

L'immuno-électrophorèse réalisée dans les conditions habituelles (sérum concentré 2 fois) ne met en évidence que deux arcs de précipitation à la limite de la visibilité ; en concentrant 3 fois le même sérum, il n'est possible de révéler que quatre précipitines ; il s'agit cependant d'un aspergillome authentique et vivant qui sera extirpé.

OBSERVATION MIR... (obs. n°7, p. 46).

Aspergillome très évolutif développé sur le terrain d'un infarctus pulmonaire post traumatique chez un malade sans autre antécédent. La cavité qui contient le mycétome n'est pas encore épithélialisée. Il existe 18 arcs de précipitation.

Les autres cas se situent entre ces deux extrêmes.

Mais si le nombre de précipitines n'a qu'une valeur quantitative très relative à un moment donné, et par rapport à l'ensemble des malades, il est en revanche du plus grand intérêt de répéter les examens chez un même sujet afin de juger comment évolue dans le temps l'imprégnation de son organisme par les antigènes fongiques.

Nous avons eu la chance de pouvoir suivre l'évolution du nombre des précipitines soit spontanément, soit après traitement médical ou chirurgical, chez un certain nombre de patients. Cette surveillance sérologique s'avère malheureusement très aléatoire du fait de l'incompréhension des intéressés. Quoi qu'il en soit, elle nous semble indispensable pour affirmer la guérison, ou pour dépister suffisamment tôt les rechutes chez des sujets en mauvais état général, et dont l'appareil respiratoire est souvent amputé d'une partie de sa capacité fonctionnelle.

Les sérums que nous avons pu étudier plusieurs fois nous permettent de classer les malades sous deux rubriques.

a) Malades dont la sérologie s'enrichit.
b) Malades dont la sérologie s'appauvrit.

- sous l'effet d'un traitement médical,
- sous l'effet d'un traitement chirurgical.

1°) Sérologie en hausse :

GUI... : 2..... 4
GIL... : 6..... 8
DAN... : 6..... 12
LAB... : 8..... 10
HOR... : 3..... 5
DRA... : 4..... 7
REG... : 3..... 1 - 2 - 5 - 18

Mme REG... (OBS. 27, Tableau II) :

Une tuberculose pulmonaire grave (1967) et compliquée d'un pyothorax, a laissé comme séquelles d'importantes bulles bilatérales. L'épaississement récent des parois de l'une d'elles et la survenue d'un niveau liquidien font suspecter une surinfection aspergillaire ; la malade en même temps présente une expectoration importante et tenace, dans laquelle *A. fumigatus* est facilement mis en évidence ; l'immunoélectrophorèse confirme cette complication (3 à 5 arcs de précipitation) ; il n'y a pas d'hémoptysie ; un traitement antibiotique à très large spectre est mis en oeuvre.

Brusquement apparaît une hémiplégie par sténose carotidienne associée à une pyélonéphrite,tandis que la courbe de température accuse un double clocher à 39. L'immuno-électrophorèse réalisée au moment de l'acmé thermique, révèle 18 arcs de précipitation ; l'hypothèse d'une septicémie aspergillaire est alors envisagée devant cette argumentation clinique et sérologique (l'examen précédent qui avait montré l'existence de 5 précipitines, avait été réalisé un mois plus tôt).

2°) Sérologie en baisse :

a) sous l'effet d'un traitement médical :

NOM	avant traitement	Nombre de précipitines — MOIS — 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
RIE.	13		9			6							
HAI	6	5											
GEO.	6			3	0							5	2
FOU.	8	7	6	4					0				
ARN.	8		6	11			3		5				

Tableau VIII

Nous prendrons deux exemples assez caractéristiques.

OBSERVATION GEO.. (Aspergillose pleurale),obs. n°41,tab.II.

Sous l'effet du traitement médical (Fungizone intra-pleurale), le nombre des précipitines passe de 6 à 3, puis devient nul. Parallèlement *A. fumigatus* disparaît de la plèvre. Le traitement est malgré tout continué 2 mois encore. En octobre 1970, réapparition des hémorragies pleurales tandis que le nombre des précipitines est remonté à 5. Le traitement est repris et la même évolution se produit ; il persiste actuellement 2 précipitines, devenues très faibles sur l'immuno-électrophorégramme.

OBSERVATION FOU... : (aspergillose bronchique allergisante) obs. 9 p.51.

On comptait à l'origine 8 précipitines,qui vont disparaître sous l'effet du traitement (Fungizone IV et locale sous bronchoscopie + Pimafucine). La négativation sérologique progressive est obtenue en 7 mois. La malade va beaccoup mieux. Pas de rechute clinique ni radiologique dans les délais actuels.

b) Sous l'effet d'un traitement chirurgical.

NOM	*Avant TTT*	*Nombre de précipitines* — *MOIS*											
		1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
PIE.	11					2							0
STR.	8	5	4				2					0	0*
SED.	11			3									
TAR.	?			4				5			4		
ARN.	8-6-11-3-5				0								

Tableau IX

OBSERVATION ARN. : (aspergillose développée dans une poche pleurale) n°14, p.60.

Un traitement médical est institué au début ; sous son influence le nombre de précipitines diminue

* *Recul : 16 mois entre les 2 examens négatifs.*

légèrement, malgré d'importantes fluctuations, mais il est impossible d'obtenir la guérison ; une intervention chirurgicale a lieu ultérieurement et rend la sérologie négative en 4 mois .

Ainsi, si l'on en juge par l'évolution immunologique, trois ordres de faits se dégagent de la surveillance sérologique des malades :

- En premier lieu, la chronicité de cette affection, dont la guérison ne peut être acquise bien souvent qu'au prix d'une exérèse chirurgicale. Celle-ci d'ailleurs ne met pas le malade à l'abri des rechutes et nous avons vu précédemment l'observation de Mme VIN... (p. 58) qui illustre ce fait de façon convaincante.
- En second lieu, il apparaît que les médications antifongiques actuelles se montrent peu actives "in vivo" dans le traitement des aspergillomes intracavitaires et des aspergilloses pleurales ; par voie générale, le médicament atteint difficilement la colonie fongique, qui n'est pas tissulaire, mais superficielle. La voie locale d'administration, plus active, est souvent difficile à pratiquer. La seule thérapeutique efficace dans ces formes est donc l'ablation chirurgicale lorsqu'elle est possible.
- Le traitement médical en revanche voit ses plus beaux et presque exclusifs succès dans la thérapeutique des aspergilloses bronchiques en nappe ; l'aspergillus est plus directement accessible aux instillations locales et aux aérosols ; au moment où nous présentons ce travail, 2 des 5 malades (FOU..., STR...) ont une sérologie négative, obtenue en 7 mois et un an ; une autre malade est passée en 2 mois de 13 arcs à 5 arcs de précipitation.

R E S U M E

Nous avons rapporté l'ensemble des recherches que nous avons consacrées à l'Aspergillose broncho-pulmonaire durant quatre années passées au Laboratoire de Parasitologie.

Dans le premier chapître, nous avons rappelé les notions classiques de mycologie concernant les espèces du genre Aspergillus éventuellement pathogènes pour l'homme ; au premier rang de celles-ci se situe *A. fumigatus* : il s'agit d'un champignon filamenteux, vulgaire moisissure, extrêmement répandu, facile à cultiver sur tous les milieux ; bien que le genre Aspergillus soit rangé à juste titre parmi les champignons ascomycètes, il faut noter que cette dernière espèce est caractérisée seulement par un appareil de fructification élaborant des conidies, spores de multiplication asexuelle.

Dans le deuxième chapître, nous avons envisagé, du point de vue clinique, les diverses manifestations aspergillaires, et surtout l'aspergillose broncho-pulmonaire, dont nous rapportons 53 observations : cette série se divise en 3 groupes :

- les aspergillomes intracavitaires, les plus fréquents (35 observations),
- les aspergilloses pleurales (11 observations)
- les aspergilloses bronchiques avec syndrome asthmatiforme (5 observations).

Un certain nombre de cas, cliniquement latents, ne peuvent encore être classés dans l'un ou l'autre de ces 3 groupes.

A l'exception d'un seul malade chez lequel aucun antécédent ne peut être affirmé, tous les autres, quelle que soit l'allure affectée par leur mycose, ont présenté, dans le passé, des pneumopathies qui ont entraîné des lésions anatomo-pathologiques manifestes au sein de leur appareil pulmonaire.

Nous avons consacré la deuxième partie de notre thèse à la relation d'un travail personnel.

Dans le premier chapitre, nous avons étudié les données actuelles du diagnostic mycologique et immunologique de l'Aspergillose, tels que nous les réalisons au Laboratoire.

L'examen de routine des expectorations ou des produits d'aspiration endobronchique, pour intéressant qu'il soit quand il est positif, n'apporte que des indications discutables : en effet, même dans ces cas, leur interprétation est rendue parfois difficile du fait de la banalité d'*A. fumigatus* dans l'atmosphère.

En revanche, l'immuno-électrophorèse s'est avérée une méthode d'investigation précise, sensible et "fiable" ; nous avons réalisé à ce jour plus de 1.000 examens. Le matériel antigénique est produit par des cultures en milieu liquide, après purification et lyophilisation ; la mosaïque antigénique d'*A. fumigatus* se compose d'au moins 23 fractions, révélées par les antisérums homologues expérimentaux ; certaines de ces fractions sont particulièrement remarquables par leur fréquence sur les immuno-électrophorégrammes et sont le support d'activités enzymatiques, dont la mise en évidence confère au diagnostic une parfaite spécificité (activité chymotrypsique et activité catalasique).

Le dernier chapitre enfin est une discussion d'ordre général, appuyée sur les observations que l'étude immunologique nous a permis de rassembler. Nous avons tenté d'analyser les divers facteurs qui favorisent actuellement la greffe aspergillaire sur l'appareil respiratoire, et

de rapprocher des données classiques les éléments du tableau clinique, radiologique et mycologique que nous avons observés ; leur inconstance ou leur variabilité nous font insister sur la valeur de l'immuno-électrophorèse, qui permet, outre un diagnostic précoce de cette affection, une surveillance sérologique des patients et une meilleure connaissance de l'évolution de leur maladie, spontanément ou sous l'effet du traitement.

C O N C L U S I O N S

Nous ne dissimulons pas l'embarras dans lequel nous nous trouvons de devoir nous soumettre à la tradition qui veut qu'une thèse se termine par une conclusion. Le diagnostic immunologique de l'aspergillose fera sans doute bientôt partie de la routine en pratique pneumophtisiologique, et nous ne saurions une fois de plus en faire les éloges sans entrer dans la banalité. Dans la mesure où ce travail a voulu très simplement retracer le cheminement qui fut le nôtre, quelle autre conclusion pourrions-nous faire si ce n'est représenter, sur un diagramme, le reflet de notre activité tout au long de ces quatre années passées au Laboratoire de Parasitologie ? Dans son ensemble, notre prospection a poursuivi un double but, diagnostique et épidémiologique.

Nous avons effectué d'une part un certain nombre d'examens à la demande des cliniciens, par suite d'un diagnostic déjà orienté : 60 cas d'Aspergillose ont ainsi pu être confirmés.

D'autre part, nous avons réalisé, à partir du 2ème semestre de 1969, une enquête systématique portant sur plus de 500 sérums de malades hospitalisés en établissement sanatorial, et qui nous montre qu'environ 5 % de ceux-ci présentent dans leur sérum des précipitines spécifiques d'*A. fumigatus* (2 à 5 arcs de précipitation) ; certains d'entre eux ont depuis lors apporté d'autres preuves de leur mycose.

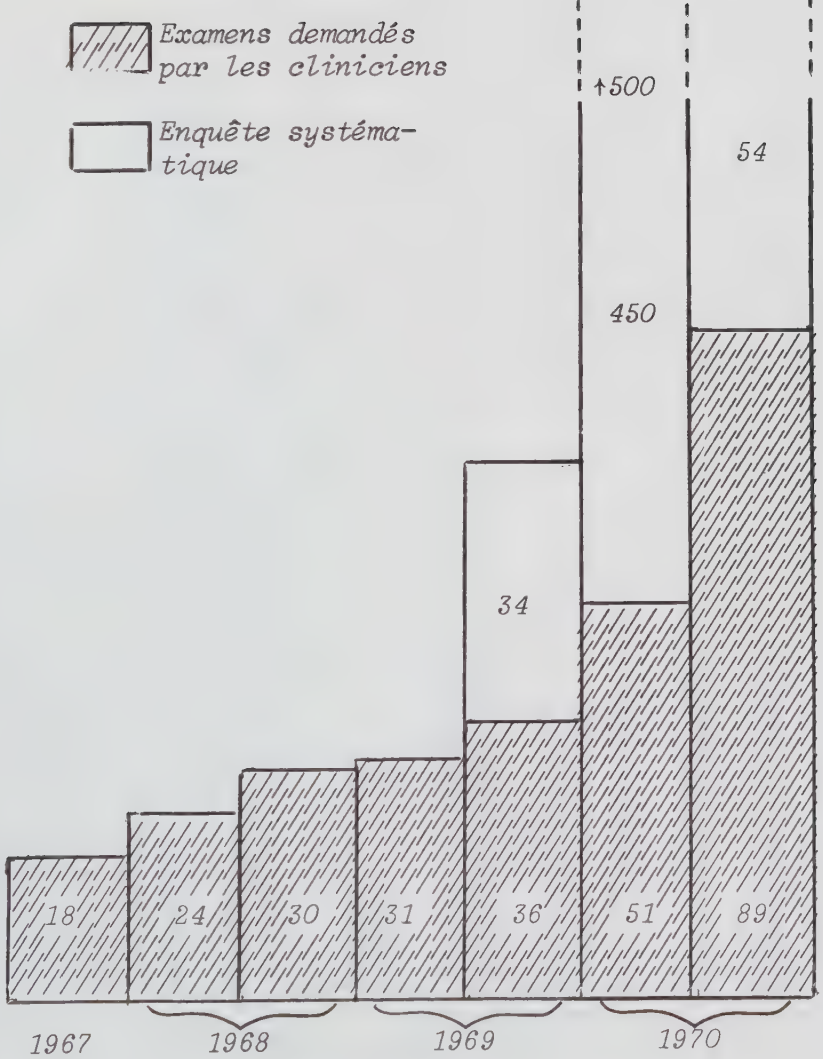

DIAGRAMME 1

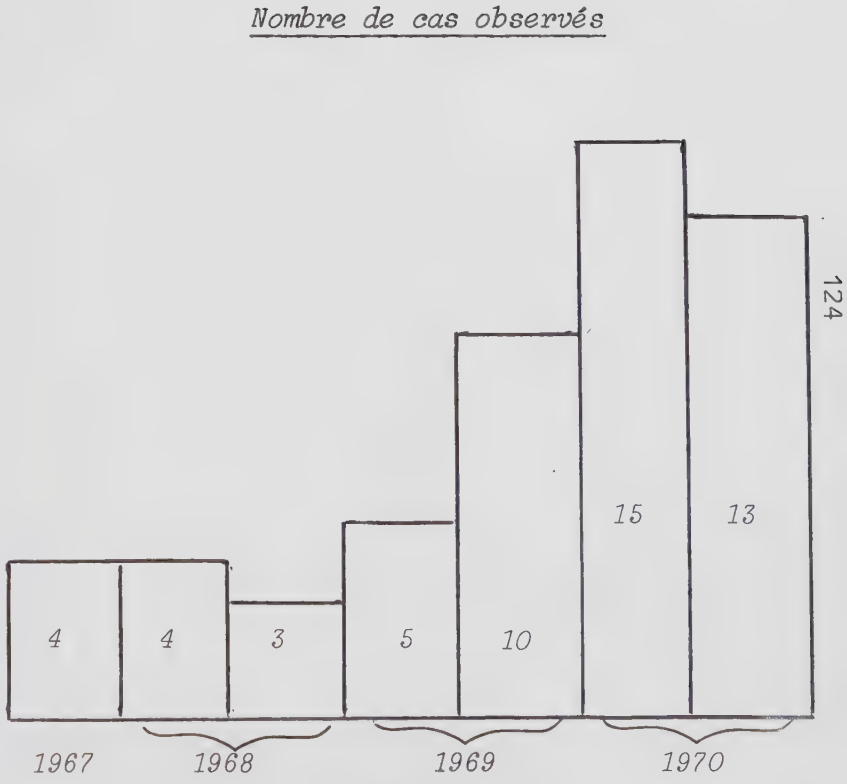

DIAGRAMME 2

Les recherches que nous avons menées de la sorte dans la région d'Aquitaine depuis quatre ans montrent combien est légitime l'intérêt que portent actuellement les pneumophtisiologues aux différentes formes de l'aspergillose broncho-pulmonaire. La fréquence, sans cesse croissante, avec laquelle ces manifestations sont rencontrées, n'est pas la conséquence d'un génie pathogène récemment acquis par l'agent étiologique : s'il est vrai, en effet, qu'un terrain propice et nouvellement créé par les thérapeutiques modernes favorise le développement plus fréquent de cette mycose, les possibilités actuelles de diagnostic, sérologique surtout, permettent la détection d'un grand nombre de greffes aspergillaires cliniquement latentes ou discrètes, qui restaient méconnues autrefois.

Tout laisse à penser que dans les années à venir, ces méthodes immunologiques d'investigation assureront très tôt la révélation des atteintes aspergillaires et hâteront en conséquence la mise en oeuvre d'une thérapeutique d'autant plus efficace qu'elle sera instituée plus précocement.

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
H. BRICAUD

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
R. MANDOUL

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 15 juin 1971
Le Chancelier des Universités :
J. BABIN

B I B L I O G R A P H I E (*)

1. ANSLOW W.K., et RAISTRICK H.
Fumigatin (3 hydroxy-4-methoxy-2-5 tuloquinone) and spinulosin (3-6 dihydroxy-4 methoxy 2-5 toluquinone) metabolic products respectively of A.fumigatus Fresenius and Penicillium spinulosum Thom.
Biochem. J. 1938, 32, 687-696.

2. ARGABRITE J.W., MORROW M.B., and MEYER G.H.
Allergic bronchial asthma and pulmonary infection due to Aspergillus fumigatus treated by injections of emulsified allergen.

3. ASHESHOV I., et STRELITZ F.
An antibiotic substance active against mycobacterium tuberculosis.
Science, 1945, 101, 119-120.

4. AUTRAN P.
Aspergillus en pathologie broncho-pulmonaire.
Medicorama, 1970, n°91.

5. BALGAIRIES E., AUPETIT J., et LENOIR L.
Aspergillomes intracavitaires chez les pneumoconiotiques.
Poumon et Coeur, 1960, 3, 253-262.

(*) Seuls figurent sur cette liste les ouvrages qui nous ont servi pour la compréhension et pour la rédaction de notre sujet ; la plupart d'entre eux comportent une abondante bibliographie, qui permettrait éventuellement d'approfondir tel ou tel point particulier.

6. BALGAIRIES E., VOISIN C., JACOB M., et LEDUC M.
Le diagnostic clinique radiologique et anatomo-pathologique des aspergillomes pulmonaires.
Soc. de path. thoracique du Nord, séance du 6 mai 1962. Poumon et coeur, 1963, 19, 102.

7. BARIETY M., POULET J., et MONOD O.
Les manifestations bronchiques et pulmonaires de l'aspergillose autres que l'aspergillome bronchectasiant.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1961, 15, 543-545.

8. BASTIN R., CHRISTOL D., DROUCHET E., ACAR J.F.,SICARD D.
Endocardite à Aspergillus fumigatus après pose d'une valve de Starr.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.,1968, 14, 29.

9. BAYLET R., BASSET A., CAMAIN R., CHABAL J.- Mycétomes à Aspergillus nidulans.Bull.Soc.Fr.Mycol.Méd.1968,14,12.

10. BELL R.J.
Pulmonary infiltration with eosinophils during treatement with chlorpropamide.
Lancet, 1964, 2, 1017.

11. BELLI E., et TOSCO U.
Importance clinique des micromycètes inhalés par rapport à la diffusion des spores dans l'atmosphère.
Poumon et Coeur, 1965, 21, 33-44.

12. BERESTON E.S., et WARING W.S.
Aspergillus infection of the nails.
Arch. Derm. and Syph., 1946, 54, 552.

13. BERNARD J.
Contribution à l'étude de l'aspergillose broncho-pulmonaire (à propos de 7 cas).
Thèse Med. Bordeaux, 1968, n°159.

14. BIDET L., PESLE G.,et WEILL C.P.
Diagnostic sérologique des aspergilloses. Titrage des anticorps aspergillaires.
Ann. Biol. Clin., 1964, 10-12, 1123-1131.

15. BIGUET J.
Intérêt et limites du diagnostic des mycoses par la précipitation dans la gélose.
Bull.Soc.Fr.Mycol.Med., 1968, 14, 25.

16. BIGUET J.
Analyse immuno-électrophorétique et standardisation des antigènes fongiques(ou plus généralement parasitaires),solubles.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1964, 8, 5.

17. BIGUET J., CAPRON A., et TRAN VAN KY P.
Le diagnostic immunologique des parasitoses humaines.
Lille Med., 1967, 12, 1, 43-52.

18. BIGUET J., CAPRON A., et TRAN VAN KY P.
Diagnostic mycologique et immunologique des aspergillomes pulmonaires.
Poumon et Coeur, 1963, 1, 102-103.

19. BIGUET J., CAPRON A., et TRAN VAN KY P.
Le diagnostic immunologique des parasitoses.
Lille Med., 1968, 13, 5, 547-552.

20. BIGUET J., CAPRON A., TRAN VAN KY P., et ANDRIEU S.
Le diagnostic des mycoses et des helminthiases par les précipitations en gélose. Aspects actuels et discussion critique.
Poumon et Coeur, 1968, XXIV, 295-305.

21. BIGUET J., CAPRON A., TRAN VAN KY P. et ROSE F.
Présence de substances de type C dans les antigènes vermineux et de protéine anti C au cours des helminthiases humaines ou expérimentales.
Rev. Immunol., Paris, 1965, 29, 233-240.

22. BIGUET J., FRUIT J., et VERNES A.
La réaction de fixation du complément et l'immuno-électrophorèse appliquées au diagnostic immunologique de l'aspergillose pulmonaire.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1970, 18, 34-35.

23. BIGUET J., HAVEZ R., et TRAN VAN KY P.
Les possibilités d'application aux champignons pathogènes de la méthode d'Ouchterlony et de l'immuno-électrophorèse.
C.R. Acad. Sci., 1959, 249, 895-897.

24. BIGUET J., et TRAN VAN KY P.
Les radioisotopes dans la localisation des anticorps antifongiques au sein des immunoglobulines et dans

la détermination des fractions antigéniques correspondantes.
Rev. Immunol., Paris, 1966, 30, 165-172.

25. BIGUET J., TRAN VAN KY P., et ANDRIEU S.
L'analyse immuno-électrophorétique des structures antigéniques fongiques. Répercussion d'ordre taxonomique et diagnostique.
Bull. Soc. Pharm. Nancy, 1966, 71, 6.

26. BIGUET J., TRAN VAN KY P., ANDRIEU S., et FRUIT J.
Analyse immuno-électrophorétique d'extraits cellulaires et de milieux de culture d'A. fumigatus par des immunsérums expérimentaux et des sérums de malades atteints d'aspergillome broncho-pulmonaire.
Ann. Inst. Pasteur, 1964, 107, 72-97.

27. BIGUET J., TRAN VAN KY P., CAPRON A., FRUIT J.
Analyse immuno-chimique des fractions antigéniques solubles d'A. fumigatus. Ordre d'apparition des anticorps expérimentaux du lapin ; comparaison de ces derniers avec les anticorps naturels humains.
C.R. Acad. Sci., 1962, 254, 3768-3770.

28. BIGUET J., TRAN VAN KY P., ANDRIEU S., et FRUIT J.
Analyse immuno-électrophorétique des antigènes fongiques et systématique des champignons. Répercussions pratiques sur le diagnostic des mycoses.
Mycopathol. Mycol. Appl., 1965, 26, 241-256.

29. BIGUET J., TRAN VAN KY P. et FRUIT J.
Réactivité de l'extrait antigénique standard d'A. fumigatus filtré sur Séphadex (G. 25, G. 75, G. 100 et G. 200).
Etude préliminaire par les immunsérums expérimentaux.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1964, 8, 7.

30. BIGUET J., TRAN VAN KY P., FRUIT J., et ANDRIEU S.
Identification d'une activité chymotrypsique au niveau de fractions remarquables de l'extrait antigénique d'A. fumigatus. Répercussions sur le diagnostic immunologique de l'aspergillose.
Rev. Immunol. Paris, 1967, 31, 4-5, 317-328.

31. BROCARD R., BOUVIER M., et SEGRETAIN G.
Trois cas de mycose pulmonaire.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1963, 5, 15.

32. BREA M.
A propos de l'aspergillome bronchectasiant.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1952, 6, 514-515.

33. BRONNESTAM R.,and HALLBERG T.
Precipitins against an antigen extract of A. fumigatus in patients with aspergillosis or other pulmonary diseases.
Acta Med. Scand., 1965, 177, 385.

34. BYGDEMAN S.
Effect of an Aspergillus enzyme on adenosine diphosphate induced platelet aggregation and adhesiveness.
Life Sci., 1967, 6-5, 499-505.

35. CAHILL K.M., EL MOFTY A.M., KAWAGUCHI T.P.
Primary cutaneous aspergillosis.
Arch. Derm., 1967, 96, 5, 545-547.

36. CAMPBELL M.J., and CLAYTON Y.M.
Bronchopulmonary aspergillosis.
Am. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 189-196.

37. CHARPIN J.
Allergie aux moisissures atmosphériques. Introduction.
Poumon et Coeur, 1965, 21, 5-6.

38. CHARPIN J., CHARPIN M., AUBERT J., BOUTIN C., GUEHO E., LAURIOL M., et RENARD M.
Recensement atmosphérique des spores de moisissures. Essai d'évaluation de leur rôle allergénique.
Poumon et Coeur, 1965, 21, 45-64.

39. CHARPIN J., OHRESSER P., BOUTIN C., GRANDGAUD P., CHARPIN H., et RENARD M.
Etude lors d'une série de bronchoscopies de la flore fongique des bronches.
Rev. Tub. Paris, 1964, 28, 433-438.

40. CITRON K.M.
Clinical aspects of pulmonary aspergillosis.
Acta Allergologica, 1962, 17, 187-188.

41. COLLAS R., et PENINOU-CASTAING J.
Naissance et développement d'un aspergillome pulmonaire chez un tuberculeux bacillifère.
Poumon et Coeur, 1960, 16, 683-687.

42. COUDERT J.
Guide pratique de mycologie médicale.
Masson et Cie, éditeurs.

43. COUDERT J.
Antigènes lyophilisés en Parasitologie.
Presse Méd., 1955, 52, 1080.

44. COUDERT J., KIEN TRUONG THAI, AMBROISE-THOMAS P., et DOUCHET C.
Etudes antigéniques comparées de quelques levures pathogènes du genre Candida par immunofluorescence, agglutination et immuno-électrophorèse.
Ann. Inst. Pasteur, 1967, 288-296.

45. DEJOU L.
Les mycétomes.
Presse Méd., 1952, 60, 83, 1833-1834.

46. DESBORDES J., et DUCROCQ A.
Formes atypiques de l'aspergillose broncho-pulmonaire. Essai de classification.
Rev. Tub., 1967, 31, 8, 277-284.

47. DESBORDES J., MANOUVRIER F., TAYOT J., et DUCROCQ A.
Les formes pseudo-tuberculeuses de l'aspergillose broncho-pulmonaire.
Presse Med., 1968, 6, 255-258.

48. DESTOMBES P., DROUHET E., GASCOUGNOLLE, LACOUREYE, MARTIN L., MAYDAT L., BERROD J., RAVISSE P., RENAULT P., SEGRETAIN G., SUREAU B.
Aspergillome pseudotumoral ethmoïdo-sphénoïdal et méningé récidivant, provoqué par A. flavus.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1970, 17, 11-12.

49. DEVE F.
Une nouvelle forme anatomo-radiologique de tumeur pulmonaire primitive, le mégamycétome intrabronchique.
Arch. Méd. Chir. Appar. Resp., 1938, 13, 337-361.

50. DE VRIES G.A.
Aspergillus fumigatus and actinomycetes in air.
Acta allerg., 1960, 15, 99-106.

51. DROUET E.
Application de l'immunofluorescence au diagnostic des mycoses.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1968, 14, 26.

52. DROUHET E.
L'amphotéricine B dans la thérapeutique des mycoses profondes.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1960, 1, 8.

53. DROUHET E., SEGRETAIN G., PESLE G. et BIDET L.
Valeur de la recherche des précipitines sériques en milieu gélifié pour le diagnostic des aspergilloses broncho-pulmonaires.
Annales de l'Institut Pasteur, 1963, 105, 597-604, et J. Fr. Med. Chir. Thor., 1963, 17, 655-661.

54. DRUTEL P.
A propos des troubles de la fonction respiratoire dans les aspergilloses pulmonaires.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1961, 15, 595.

55. DUCROCQ A.
Les aspergilloses atypiques ou soi-disant telles.
Thèse Med. Paris, 1967.

56. DUROUX A., SOMIA A., et DROUHET E.
Aspergillomes greffés sur de vieilles cavernes tuberculeuses.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1960, 6, 729-734.

57. ENGLISH M.P., HENDERSON A.H.
Signifiance and interpretation of laboratory tests in pulmonary aspergillosis.
J. Clin. Path., 1967, 20, 832-834.

58. ENJALBERT L.
Le diagnostic des mycoses pulmonaires.
Toulouse Med., 1959, 531-538.

59. EPSTEIN S.M., VERNEY E., MIALE T.D., SIDRANSKY H.
Studies on the pathogenesis of experimental pulmonary aspergillosis.
Am. J. Path., 1967, 51, 5, 769-788.

60. FERRANDO R., et HENRY N.
Conséquence pathologique des aliments infestés par A. flavus. Presse Med.,1965,73,19, 1111.

61. FRANKLAND A.W., et DAVIES R.R.
Allergie aux spores de moisissures en Angleterre.
Poumon et Coeur, 1965, 21, 11-23.

62. FREOUR P., LAUMONIER P., CARRE J.C., POTAUX L., et MORVAN A.
Sur un volumineux aspergillome intrapleural.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1963, 17, 4, 419-425.

63. GASPARDY G., FODOR I., et ELIAS L.
Données concernant le mécanisme d'action antiphlogistique de l'alphachymotrypsine.
Rev. Path. Géné. et Physiol. Clin., 1962, 62, 289-297.

64. GERNEZ-RIEUX C., BIGUET J., CAPRON A., VOISIN C., et ANDRIEU S.
Etude de la flore mycologique des bronches par examen des sécrétions bronchiques prélevées sous bronchoscopie chez 1120 malades de 1956 à 1964.
Rev. Tub., 1964, 28, 439-444.

65. GERNEZ-RIEUX C., BIGUET J., VOISIN C., CAPRON A., BALGAIRIES H., et TRAN VAN KY P.
Diagnostic sérologique des aspergillomes broncho-pulmonaires par immuno-électrophorèse.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1963, 17, 663-676.

66. GERNEZ-RIEUX C., BIGUET J., VOISIN C., CAPRON A., et TRAN VAN KY P.
Diagnostic immunologique des aspergillomes broncho-pulmonaires ; mise en évidence d'anticorps sériques spécifiques par immuno-électrophorèse.
Presse Med., 1963, 71, 31, 1541-1543.

67. GERNEZ-RIEUX C., BIGUET J., VOISIN C., et WATTEL F.
Apport des techniques de diagnostic immunologique à la connaissance de l'aspergillose broncho-pulmonaire et pleurale.
Poumon et Coeur, 1968, 24, 3, 307-317.

68. GERNEZ-RIEUX C., VOISIN C., AERTS C., WATTEL F., GOSSELIN B., et WALLAERT C.
Problèmes actuels de l'aspergillose respiratoire.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1968, 119, 773-784.

69. GERNEZ-RIEUX C., VOISIN C., SAVINEL E., et LEDUC M.
Aspergillome bronchectasiant greffé sur une pneumoconiose mixte à l'amiante et au Kiesselgühr.
Lille Méd., 1959, 4, 6, 373-377.

70. GERNEZ-RIEUX C., VOISIN C., WATTEL F., LEMORT J.
Les formes latentes ou méconnues de l'aspergillose broncho-pulmonaire.
Rev. Prat., 1965, 15, 293-298.

71. GERSTL B., WEIDMAN W.H., et NEWMAN A.V.
Pulmonary aspergillosis : report of two cases.
Ann. Int. Med., 1948, 28, 3, 662-671.

72. GROSSET J.
Données anatomiques et bactériologiques sur l'aspergillome survenant chez des tuberculeux.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1961, 3, 4.

73. GUENON A., ROUSSELOT J., BEZARD J.
Un cas d'aspergillome chez un tuberculeux pulmonaire.
Rev. Tub., 1959, 23, 449-453.

74. HERTZOG P.
Considération sur l'aspergillose pulmonaire.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1961, 3, 3.

75. HERTZOG P., TOTY L., PERSONNE Cl., BUTEZ J.,SANCHEZ M.
Du polymorphisme des aspergillomes broncho-pulmonaires.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1961, 15, 557-575.

76. HINSON K.W., MOON A.J., PLUMMER N.S.
Broncho-pulmonary aspergillosis : a review and report of eight new cases.
Thorax, 1952, 7, 317-333.

77. JANBON M., FLANDRE O., DAMON M., et JANBON F.
Activité anti-inflammatoire de l'alphachymotrypsine.
C.R. Soc. Biol., 1961, 155, 12, 2427-2429.

78. JUERGENS J.
Effect of an Aspergillus enzyme on Platelet Agregation in human.
Life Sci., 1966, 5, 15, 1379-1387.

79. KRAKOWKA P., ROWINSKA E., HALWEG H.
Infection of the pleura by Aspergillus fumigatus.
Thorax, 1970, 25, 245-253.

80. LABADIE P.
L'immuno-électrophorèse ; son principe, ses résultats.
Rev. du Prat., 1960, 10, 32, 3535-3544.

81. LAGEZE P., BERARD M., GALY P.,et TOURAINE R.
Le mégamycétome pulmonaire ou aspergillome intracavitaire (à propos de 3 cas).
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1953, 6, 648-662.

82. LAHOURCADE M.
L'aspergillose viscérale. Revue générale à propos d'un cas.
Thèse Med., Bordeaux, 1958.

83. LAHOURCADE M.
L'aspergillome pulmonaire. Pathologie et Pathogénie.
Path. Biol., 1961, 9, 1-2, 17-37.

84. LAHOURCADE M.
Conception nouvelle de l'aspergillose humaine. 1. Les aspergilloses superficielles en nappe : l'aspergillose muco-membraneuse. 2. Les aspergilloses superficielles en masse : l'aspergillome.
Path. Biol., 1962, 10, 21-24, 1661-1680.

85. LAUTIER P.
Les mycoses pulmonaires.
Rev. du Prat., 1956, VI, 3, 289.

86. LE BRIGAND H., PESLE G.D., SAADE B.
Problèmes chirurgicaux de l'aspergillome broncho-pulmonaire. A propos d'une enquête.
Presse Med., 1961, 69, 50, 2261-2263.

87. LEGRAND M.
L'aspergillome pulmonaire.
Concours Méd., 1971, 1, 55-58.

88. LE NOUENE, ESQUIROL, et ARDAILLOU.
Aspergillome bronchectasiant multiple (3 localisations).
Presse Méd., 1956, 64, 41, 974-976.

89. LE TACON J., et TRIBOULET F.
Aspergillome pleural.
Bull. Soc. Med. Hauteville, 1963, 53-55.

90. LOCHARD J., FRANQUET R., BRIQUEL P.
Remarques concernant l'aspergillome bronchectasiant.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1963, 5, 14.

91. LONGBOTTOM J.L.
Antigènes d'Aspergillus fumigatus.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1964, 8, 6.

92. LONGBOTTOM J.L., PEPYS J.
Pulmonary aspergillosis ; diagnosis and immunological signifiance of antigens and C. substance in Aspergillus fumigatus.J.Path.Bact.1964,88,141-158.

93. LONGBOTTOM J.L., and PEPYS J.
Comparison of antigens and allergens in Aspergillus fumigatus and Epidermophyton floccosum.
Acta allerg., 1962, 17, 188-194.

94. LONGBOTTOM J.L., PEPYS J., TEMPLE CLIVE F.
Diagnostic precipitine test in Aspergillus pulmonary mycetoma.
Lancet, 1964, 1, 588-589.

95. LUIZY J.
Les aspergilloses pulmonaires.
Ann. Méd. Reims, 1964, 1, 191-200.

96. MACKINNON J.E.
Les mycétomes.
E.M.C. 8123 F. 10.

97. MARTIN-LALANDE J.
Aspergillose et tuberculose pulmonaire associées (contribution à l'étude des modalités de coexistence).
Rev. Tub., 1961, 25, 1235-1259.

98. MARTIN-LALANDE J., CARRAUD J., DJEBBAR A., et JAUBERTE R.
Aspergillose et suppuration : épisode pyogène suraigu intracavitaire après dégénérescence et mort aspergillaire "in situ".
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1964, 18, 579-590.

99. MEARNS M., YOUNG W. and BATTEN J.
Transient pulmonary infiltrations in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis.
Thorax, 1965, 20, 385-392.

100. MEYER A., MONOD O., BRUNEL M., DE BRUX J., et BOURGUIGNON D.
Deux cas d'aspergillomes bronchiques vraisemblablement secondaires, dont un à localisation bilatérale, traité chirurgicalement en un seul temps.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1961, 15, 533-542.

101. MEYER A., MONOD O., PESLE G., ROY L., ZIVY P., et KUENTZ J.
L'aspergillome bronchique (trois nouvelles observations).
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1956, 19-20, 554-570.

102. MEYER A., et RAPPAUD G.
Atélectasie pulmonaire par aspergillose bronchique obstructive.
J. Fr. Méd.Chir. Thor., 1962, 16, 757-768.

103. MEYRAN M.
Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (à propos de 4 cas).
Thèse Méd. Bordeaux, 1970, n°185.

104. MONOD O.
A propos des aspergillomes.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1961, 15, 529-532.

105. MONOD O.
Remarques d'actualité sur les aspergillomes vus par le chirurgien.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1968, 15, 16.

106. MONOD O.
Aspergillomes pulmonaires et pleuraux.
Mém. Acad. Chir., 1969, 30, 837-842.

107. MONOD O., DIEUDONNE P., et TARDIEU P.
Les aspergilloses pulmonaires post-opératoires.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1964, 18, 579-590.

108. MONOD O., PESLE G.D. et LABEGUERIE - L'aspergillome bronchectasiant.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1952, 6, 229-244.

109. MONOD O., PESLE G. et SEGRETAIN G. - L'aspergillome bronchectasiant.
Presse Méd., 1951, 59, 1557-1559.

110. MOREL, MARET, PELTIER, DELGOVE et ROUTIER. - Aspergillome pleuro-pulmonaire secondaire et récidive contro-latérale après exérèse.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1961, 15, 577-582.

111. MORETTI G., DELORME G., STAEFFEN J., LORRAIN J. ROUX M. DANGOUMAU J. - Volumineux aspergillome intrabronchique.
J. Méd. Bordeaux, 1961, 138, 242-247.

112. NEIMANN N. - Sur l'action de l'amphotéricine dans l'aspergillose pulmonaire.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1965, 9, 12-13.

113. NEIMANN N., MANCIAUX M., VERT P., PERCEBOIS G., DURUP DE BALEINE D. et RACHMUT H. - Aspergillose nodulaire du poumon chez une fillette de deux ans.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.,1965, 9, 12
Arch. Fr. Péd., 1965.

114. NICAUD P. - L'aspergillose pulmonaire.
Concours Méd., 1947, 11, 461-464.

115. NICOLA P., GIBELLI A., TURAZZA G. GIAROLA P. - Influence of an Aspergillus enzyme on A.P.D. induced Platelet aggregation and fibrinolysis
Life Sci, 1967, 6, 12, 1233-1234.

116. NORDWING A., JAHN W.F. - A collagenolitic enzyme from A. orizae. Purification and properties.
European J. Biochem., 1968, 3, 519-529.

117. OGSTON D., OGSTON C.M. - "In vitro" studies on a proleolytic enzyme from A. orizae (Protease I).
Thromb. Diath. Haemorrhag., 1968, 19, 1-2, 136-144.

118. ORIE N.G.M., de VRIES G.A. and KIKSTRA A. - Growth of aspergillus in the human lung. Aspergilloma and aspergillosis.
Am. Rev. Resp. Dis., 1960, 82, 649-662.

119. OUCHTERLONY O. - Antigen-Antibody reactions in gels
Ark. Kemi, 1948, 26, 14, 1-9.

120. OWFORD A.E. and RAISTRICK H. - Antibacterial substances from moulds. Spinulosin and Fumigatin, metabolic products of Penicillium spinulosum Thom and Aspergillus fumigatus Fresenius.
Chemestry and Industry 1942, 61, 128-129.

121. PASTEUR VALLERY-RADOT et GIROUD F. - Sporomycose des pelleteurs de grains.
Bull. Soc. Méd. Paris, 1928, 52, 1632-1645.

122. PEPYS J. - Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts.
Monographs in Allergy. S. Karger Ed. Basel, 1969.

123. PEPYS J. - Recherches sérologiques dans l'aspergillose
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1961, 3, 5.

124. PEPYS J. LONGBOTTOM J.L. and JENKINS P.A. - Les pneumoconioses par poussières végétales. Etude des antigènes extraits de poussières végétales. Etude comparative du poumon du fermier et de l'aspergillose pulmonaire.
Lille Méd., 1964, 9, 93-101.

125. PEPYS J., RIDDEL R.W., CITRON K.M., CLAYTON Y.M. and SHORT E.I. - clinical and immunological signifiance of Aspergillus fumigatus in the sputum.
Am. Rev. Resp. Dis., 1959, 80, 167-180.

126. PERSONNE C. - Un problème de pneumologie désormais courant : l'aspergillome pulmonaire.
Rev. Rub., 1961, 25, 1434-1448.

127. PESLE G.D. - Evolution de l'aspergillome bronchectasiant : à propos de 4 cas.
Presse méd., 1956, 64, 68, 1563-1566.

128. PESLE G.D. et TRIBOULET F. - Traitement des hémorragies dans l'Aspergillome broncho-pulmonaire,
Presse Méd., 1964, 72, 18, 1059.

129. PESLE G.D. et WEILL C.P. - Kolmer quantitatif pour le diagnostic et la surveillance des aspergilloses.
Presse Méd., 1969, 77, 8, 296.

130. PESLE G.D., WEILL C. et MEHL P. - Etude quantitative du taux des anticorps aspergillaires.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1969, 15, 7.

131. PLANE J., HIEBEL C., PFRIMMER J.P., STOEBNER P. - Quelques aspects de l'aspergillome bronchopulmonaire réséqué.
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1966, 11,34.

132. PRIGNOT J. et DEWIL P. - Aspergilloses atypiques, formes pulmonaires bronchiques et pleurales.
Acta Tub. et Pneumol. Belgica, 1963, 54,249-257.

133. RAPER K. and FENNEL D.I. - The genus aspergillus.
The Williams and Wilkins Company Baltimore, 1965.

134. REBOUL J., DELORME G. et SIMON J. - A propos de deux cas de mégamycétomes. Etude radiologique de l'aspergillome bronchectasiant.
Ann. Radio., 1959, 2, 1-2, 27-29.

135. RENAUT P. - La surinfection aspergillaire chez les tuberculeux pulmonaires traités (colloque).
Rev. Tub., 1965, 29, 699-720.

136. RENON. - Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudotuberculose aspergillaire.
Thèse Méd., Paris 1893, Steinnel Ed.

137. RIOUX J.A. et PAGES A. - Sur un cas d'aspergillome pulmonaire (Confrontation anatomo-clinique).
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd. 1961, 2, 8

138. RIOUX J.A., PAGES A., COLIN R., LANOTTE G. - Aspergillose post-opératoire de la paroi thoracique. (Pariétite aspergillaire).
Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1968, 13, 19.

139. ROSE F., ANDRIEUX S., ROSE G., BIGUET J. - Les estérases des Aspergillus révélées après électrophorèse en gélose (technique de Wieme) de leurs extraits.
Bull. Soc. Fr. Mycol, Méd., 1966, 11, 34.

140. ROUBINET, LAUMONIER P., FREOUR P., COURAUD L. - Aspergillome bronchectasiant ou mycose d'une cavité préexistante.
Toulouse Méd., 1959, 539-549.

141. RUFFINO J. et LEGRAND M. - Manifestations respiratoires de l'aspergillose.
Rev. Méd., 1968, 22, 1461-1472.

142. SAPOJNIKOFF S. - Les mycoses pseudo-tumorales. A propos de 19 cas.
Thèse Méd. Bordeaux, 1965.

143. SCARINCI C. - Sur l'aspergillome bronchique. A propos d'une observation.
Presse Méd., 1957, 65, 23, 547.

144. SIDRANSKY H. and FRIEDMAN L. - The effects of cortisone and antibiotic agents on expérimental aspergillosis.
Am. J. Path., 1959, 35, 169.

145. SIDRANSKY H., VERNEY E. and BEEDE H. - Experimental pulmonary aspergillosis.
Arch. Path. (Chicago), 1965, 79, 299-309.

146. SOLTYS M.A. - Antibiotic action of Aspergillus fumigatus against Mycobacterium tuberculosis.
Nature 1944, 154, 550-551.

147. TARDIEU P. DIEUDONNE P., MONOD O., ATCHOARENA J.B. - Aspergillomes pleuraux.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1964, 18, 591-596.

148. TESSIER R., LAUMONIER P., MARTRE P., COURAUD L. Mme BEYLOT, FONTANGES P., avec la collaboration de LAHOURCADE M. - Images d'aspergillomes.
J. Méd. Bordeaux, 1964, 2, 209-216.

149. TESSIER R., LAUMONIER P., COURTY G., MARTRE P. VOISIN P. PHILIPPE R. - Aspergillome développé au sein d'un épithélioma bronchique à forme pseudo-kystique.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1968, 22, 615-621.

150. THOM C. and RAPER K. - A manual of the aspergilli.
The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1945.

151. TONNEL A.B. - Contribution à l'étude des processus naturels de défense des voies respiratoires et du tissu pulmonaire vis-à-vis des infections bactériennes et fongiques.
Thèse Méd., Lille 1969.

152. TOURY J. - L'aflatoxine de l'arachide, aspect chimique et bromatologique.
Méd. d'Afrique Noire, 1965, 12, 459.

153. TOURY J., MARTINEAUD M. et RICHIR Cl. - Considérations sur l'aflatoxine et autres hycotoxines. Résultats préliminaires de l'aflatoxine dans l'expérimentation sur le rat et le singe.
Méd. d'Afrique Noire, 1965, 12, 463-465.

154. TRAN VAN KY P., BIGUET J., FRUIT J. - Localisation et fréquence des arcs des immunoélectrophorégrammes produits par le sérum des malades atteints de mycétomes aspergillaires, appliqué contre l'antigène A. fumigatus.
Rev. Immuno. 1966, 30, 1-2, 13-20.

155. TRAN VAN KY P. BIGUET J., HAVEZ R. et LEYS J.C. Localisatior comparée des précipitines anti A. fumigatus dans les globulines immunes du sérum des lapins hypérimmunisés et des malades atteints d'aspergillome pulmonaire.
Ann. Institut Pasteur, 1966, 110, 86-98.

156. TRAN VAN KY P., BIGUET J., VAUCELLE T. - Etude d'une fraction antigénique d'A. fumigatus, support d'une activité catalasique. Conséquence sur le diagnostic immunologique de l'aspergillose.
Rev. Immunol., 1968, 32, 1-2, 37-52.

157. TRAN VAN KY P., URIEL J. et ROSE F.- caractérisation de types d'activités enzymatiques dans les extraits antigéniques d'A. fumigatus après électrophorèse et immunoélectrophorèse en agarose.
Ann. Institut Pasteur, 1966, 111, 162-170.

158 VALDECASAS F.G. - Etude expérimentale et pharmacologique de la chymotrypsine. Les enzymes en thérapeutique Genève,1961, 19-25.

159. VIDAL J., RIOUX J.A., MICHEL F.B., LANOTTE G., GAL J. et CORRE R. - Pourcentage d'aspergilloses latentes chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaire.
J. Méd., Montpellier 1968, 3, 416-420.

160. VOISIN C., BIGUET J., TRAN VAN KY P., JACOB M. et LEFEBRE J. - Aspects allergologiques et immunologiques d'actualité des mycoses broncho-pulmonaires.
Lille Méd., 1966, 11, 822-831 .

161. VOISIN C., BIGUET J., TRAN VAN KY P., SCHOULLER A., SERGEANT Y.H., GERNEZ-RIEUX C. - Aspergilloses latentes et tuberculose pulmonaire chronique. Intérêt de la recherche systématique des précipitines sériques spécifiques chez les tuberculeux cavitaires au long cours.Rev.Tub.1964,28,1311-1317.

162. VOISIN C., SERGEANT Y.H., MACQUET V., WALLAERT C., WATTEL F SALOMON J.L. - L'aspergillose pleurale. Aspects étiologiques, anatomo-cliniques et thérapeutiques A propos de 15 observations.
Rev. Tub., 1969, 33, 4, 477-486.

163. WAKSKAN S.A., HORNING E.S., SPENCER E.L. - Two antagonistic fungi,Aspergillus fumigatus and A. clavatus and their antibiotic substances.
J. Bactério., 1943, 45, 233-248.

164. WALTER J.E., JONES P.H., JONES R.D. - Serologic tests in diagnosis of Aspergillosis.
Diseases of the chest., 1968, 53, 6, 729-735.

165. WEILL C.P. - Contribution au diagnostic sérologique des aspergilloses.
Thèse méd., Paris, 1964.

166. WEILL C.P., PESLE G.D. et MEHL P. - Diagnostic des affections à aspergillus par déviation du complément.
Ann. Biol., Clin., 1969, 27, 1-2, 87-91.

167. WERNER A. - Occupational bronchial asthma in a baker due to Aspergillus.
Ann. of Allergy, 1960, 18, 1004-1007.

---°---

Editions BERGERET, 2, rue Bergeret, Bordeaux, Tel.91.12.59.